UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 63

LES SIGNES OCULAIRES DE LA TOXOPLASMOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

Jean GALLY

MEMBRES DU JURY

MM. CALMETTES, *Président.*
ANDRIEU, DÉODATI, GÉRAUD, *Assesseurs.*
DARDENNE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 63

LES SIGNES OCULAIRES DE LA TOXOPLASMOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

Jean GALLY

MEMBRES DU JURY

MM. CALMETTES, *Président.*
ANDRIEU, DÉODATI, GÉRAUD — *Assesseurs.*
DARDENNE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFFBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

Professeurs honoraires

MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, ARGAUD, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY, CLERMONT.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Clinique médicale infantile et puériculture	SORFL (R.).
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES	Pharmacie	CAUJOLLE
Clinique obstétricale	GUILHEM	Pathologie int. et clin. des maladies de la tuberculose	MOREL
Physiologie	SOULA	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Matière médicale	VINCENT
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE	Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Histoire naturelle	DELAS	Chimie biologique	VALDIGUIÉ
		Médecine lég. et du travail	PLANQUES
		Histologie et embryologie	BROUSSY
		Médecine sociale	BOUNHOURE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET	Anatomie	M. COULOUMA

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Histologie	BIMES, ch. de f.	Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.)
Anatomie	POULHES, ch. d. f.	Physique médicale	MARQUES
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)	Pharmacie	COUTURIER
		Chimie gén. pharm.	BLANC
Ophtalmologie	DEODATI.	Obstétrique	PONTONNIER, ch. d. f.
Odonto-Stomatologie	CADENAT	Hist. Nat. Pharm.	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Parasitologie	LASSERRE
Cours d'anat. physiol. et pathologique élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie biologique	VALDIGUIE	Chimie analytique	BLANC
Chimie pathologique	VALDIGUIE	Hydrologie et géologie	ASTRE
Chimie minérale	BLANC	Anatomie médico-chirurgic.	THOMAS
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Pharmacodynamie	BAISSET
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX	Bactériologie et hygiène	LAPORTE
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.), DAMBRIN (P.)	Urologie	LHEZ
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Ophtalmologie	DEODATI
		Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
		Clinique O.R.L.	CLAUX
		Secrétaire de la Faculté	ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

JE DÉDIE CETTE THÈSE

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE
ET DE MON PÈRE

« ... Nous sommes des morceaux d'une grande construction dont il faut plus de temps, plus de silence et plus de recul pour découvrir l'assemblage. »

(A. de SAINT-EXUPERY,
Pilote de guerre.)

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE SOUM

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDECIN CHEF DES HOPITAUX DE CARCASSONNE

Dont l'affection toute paternelle a su remplacer les appuis qui nous ont trop tôt manqués.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTES

PROFESSEUR DE CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
A LA FACULTÉ

Qui a bien voulu nous faire le très grand honneur de nous admettre au rang de ses élèves.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE, HYGIÈNE ET MÉDECINE SOCIALE

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.
Avec nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DÉODATI

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'OPHTALMOLOGIE A LA FACULTÉ

Avec l'expression de notre gratitude pour les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer et pour l'affectueuse bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis le début de nos études dans le service d'ophtalmologie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GÉRAUD

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
MÉDECIN DES HOPITAUX

Respectueux hommage de reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

En témoignage de notre respectueuse considération.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FARNARIER

OPHTALMOLOGISTE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GARIPUY

A MONSIEUR LE DOCTEUR TABARLY

A MADAME LE DOCTEUR PIGASSOU

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELFOUR

A MES CONDISCIPLES
DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE

A TOUS MES AMIS

AVANT-PROPOS

L'observation d'un cas de TOXOPLASMOSE *dans le service de Clinique Ophtalmologique de M. le professeur* CALMETTES *(grâce à l'obligeance des docteurs* DÉODATI, DEUMIÉ et JAMMES*) ainsi que le regain d'actualité présenté par cette affection, nous ont incité à étudier, dans notre thèse inaugurale, les manifestations oculaires de la* TOXOPLASMOSE.

Nous tenons à remercier ici M. le professeur CALMETTES, *qui a bien voulu nous accueillir au nombre de ses élèves et nous faire profiter de son précieux enseignement.*

Nos remerciements vont ensuite à M. le professeur agrégé DÉODATI, *dont les conseils bienveillants ont constamment guidé notre travail.*

Le docteur DEUMIÉ, *médecin des hôpitaux militaires, et le docteur* JAMMES, *radiologiste des hôpitaux militaires, ont bien voulu nous confier la malade qui fait l'objet de notre première observation; qu'ils veuillent bien recevoir ici l'expression de notre reconnaissance.*

Nous remercions également M. le docteur FARNARIER, *ophtalmologiste des hôpitaux de Marseille, qui nous a très aimablement fait part d'une importante observation recueillie dans son service.*

INTRODUCTION

Existe-t-il des maladies nouvelles ? Telle est la question qui peut se poser si l'on considère la littérature médicale de ces dix dernières années touchant l'Encéphalomyélite toxoplasmique : à la suite des travaux des auteurs américains Wolf, Cowen et Paige (1937), des cas isolés sont en effet peu à peu décrits dans les différentes parties du monde.

La pénétration du Toxoplasma de Nicolle et Manceaux dans l'organisme humain crée un tableau clinique différent suivant qu'elle a lieu durant la vie fœtale ou chez l'adulte; la forme congénitale va se traduire, dès les premiers jours de la vie par des troubles immédiatement observables : symptômes neurologiques traduisant l'évolution d'une méningoencéphalomyélite (surtout convulsions) et modifications du volume du crâne (hydrocéphalie ou microcéphalie); et par des troubles ophtalmologiques (choriorétinite) et radiologiques dont la recherche systématique explique l'actuelle apparente augmentation de fréquence de la maladie, dont le diagnostic ne sera définitivement confirmé que par des arguments biologiques ou histobactériologiques. Par contre, chez l'adulte, la toxoplasmose acquise se manifeste par des signes d'infection générale assez analogues à ceux du typhus ou de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et les manifestations oculaires y sont exceptionnelles. Il paraît étrange que, depuis 1946, on ait découvert tout à coup et si souvent, dans divers pays d'Europe, des cas de toxoplasmose, qui ressemblent du reste beaucoup à ceux décrits en Amérique. Les médecins européens n'ont-ils donc pas été frappés auparavant par l'ensemble des symptômes typiques tels que l'hydrocéphalie, la microphtalmie, les altérations graves du liquide céphalorachidien ? ou bien la symptomatologie de la maladie s'est-elle modifiée pour devenir plus apparente ? En fait, il est vraisemblable que la toxoplasmose, dans son tabeau clinique complet, n'a été si

tardivement isolée du groupe des encéphalomyélites du nouveau-né que parce que les pédiatres ne pensaient guère à faire examiner par les oculistes les enfants pouvant en être atteints : il s'agit, le plus souvent, de nouveau-nés atteints de convulsions et présentant un état d'arriération mentale extrême, confinant à l'idiotie; dans ces conditions, l'investigation n'était habituellement pas poussée très loin. C'est aussi pour cette raison que les ophtalmologistes, mis en présence d'une microphtalmie, d'une lésion cicatricielle choriorétinienne, d'un aspect colobomateux, n'ont pas davantage fait le diagnostic et réclamé un examen radiologique du crâne, joint à l'examen neuropsychiatrique.

Cette hypothèse se trouve confirmée si l'on étudie les observations isolées, publiées dans le cours des trente ans qui séparent la découverte du germe infectieux des premiers travaux complets américains : ces observations n'ont pu parvenir à leur but — c'est-à-dire à créer l'entité toxoplasmose humaine — que par le seul fait de leur isolement même : une synthèse n'était encore pas réalisable. Ce ne sera donc que lorsque les médecins d'enfants feront pratiquer un examen ophtalmologique systématique chez tous leurs petits malades atteints de ce syndrome, que nous aurons l'occasion d'en observer les formes oculaires, et que l'on pourra préciser la distribution géographique, ainsi que la fréquence de la maladie.

Ainsi, de l'étude de la toxoplasmose humaine se dégage déjà un double intérêt :

Au point de vue général et neurologique, elle permet d'isoler du groupe des encéphalomyélites du nouveau-né, jusqu'à ce jour considérées comme primitives, une forme dont l'agent infectieux est connu et contre laquelle l'espoir d'une thérapeutique spécifique semble par conséquent permis.

Au point de vue ophtalmologique, la constatation de lésions oculaires particulières chez un nourrisson atteint d'encéphalite devra toujours orienter les recherches dans le sens de la toxoplasmose. De plus, cette étiologie devra toujours être discutée en présence de lésions oculaires congénitales ou acquises dans les premiers temps de la vie, même si le syndrome neurologique est fruste, passé inaperçu ou absent.

*
* *

Après avoir tracé, dans un bref raccourci historique, les étapes les plus marquantes dans la connaissance de la toxoplasmose, nous étudierons les problèmes étiologiques que soulève cette « maladie nouvelle ».

Nous exposerons en troisième lieu les généralités anatomopathologiques indispensables à la bonne interprétation des signes oculaires et généraux.

Nous verrons ensuite, dans tous leurs détails, les signes oculaires à propos desquels l'ophtalmologiste doit envisager et discuter la possibilité d'une toxoplasmose, nous verrons que si parfois l'examen oculaire n'a qu'une valeur complémentaire pour le diagnostic, dans la grande majorité des cas, c'est à l'ophtalmologiste aidé du radiographe qu'il appartient de poser en premier le diagnostic de toxoplasmose. Ceci nous conduira à donner un aperçu de la symptomatologie clinique et radiologique indispensable au diagnostic.

Dans un autre chapitre, nous résumerons les observations qui ont servi de base à cet exposé et nous envisagerons les principaux problèmes diagnostiques qui se posent.

Enfin nous rapporterons dans un dernier chapitre les diverses mesures thérapeutiques proposées jusqu'à ce jour par les différents auteurs.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

En 1908, NICOLLE et MANCEAUX, à l'Institut Pasteur de Tunis, furent les premiers à isoler chez le gondi — variété de rongeur du Sud-Tunisien — un nouveau parasite qu'ils trouvèrent dans presque tous les organes de l'animal parasité, aussi bien dans le système réticuloendothélial que dans le tissu parenchymateux. Ce parasite leur ayant paru nettement distinct des variétés voisines Piroplasmum Quadrigeminum, Leishmania, Hemogregarines et Hematozoaire de LAVERAN, ces auteurs proposèrent le nom de TOXOPLASMA, pour désigner le germe nouveau. La même année, SPLENDORE, au Brésil, isola chez le lapin un protozoaire du même genre et qui parut à NICOLLE — après examen des préparations de SPLENDORE — être morphologiquement identique au protozoaire que lui-même venait de décrire. Par la suite, des organismes analogues furent retrouvés chez les animaux les plus divers : lapins, rats, souris, cobayes, chiens, taupes, écureuils, chimpanzés, marsupiaux, etc... et de nombreux oiseaux, parmi lesquels le pigeon. — On y vit primitivement autant d'espèces différentes, bien que la morphologie du parasite fut toujours la même, mais l'étude expérimentale montra bientôt que l'on pouvait, à partir du parasite d'un groupe animal donné, en infecter facilement beaucoup d'autres et même de très éloignés. Cela mit donc en doute la valeur des nombreuses « espèces » créées et fit pencher pour un organisme unique dépourvu de spécificité parasitaire. Le TOXOPLASMA fut donc considéré uniquement comme l'agent d'infections animales jusqu'en 1923.

A cette date, l'ophtalmologiste tchèque JANKU publia l'observation d'une enfant qui, à onze mois, présentait : une

hydrocéphalie énorme (75 cm. de circonférence cranienne), une microphtalmie congénitale, un « colobome de la macula : fissures atypiques de la macula sous la forme d'un foyer unique, ovoïde, horizontal, situé dans la couche pigmentaire atrophiée de la choriorétine ».

Cette enfant mourut à seize mois et un examen histologique montra :

— Au niveau de la choroïde : un processus inflammatoire chronique intéressant surtout la couche des capillaires et une dispersion des éléments de la couche granuleuse, surtout au niveau de la zone plexiforme externe, s'étendant même dans la couche granuleuse interne.

— Au niveau de la rétine : des altérations portant sur le neuro-épithélium et la couche pigmentaire. Dans la rétine et surtout dans la couche plexiforme interne, Janku décela des formations spéciales « ovoïdes, de nature parasitaire, sporocystiques, mesurant de 20 à 30 microns de diamètres et contenant des sporozoïtes ». D'après l'auteur, l'identification de ces parasites et leur classification dans un groupe défini était difficile.

Quant aux conclusions qui se dégageaient de ce travail, Janku les formulait ainsi : « Il s'agit d'un processus inflammatoire des deux yeux, ayant évolué pendant la vie fœtale de l'enfant et provoqué par un protozoaire transmissible par voie placentaire; l'infection oculaire a dû avoir lieu à des époques différentes au cours de cette vie fœtale. »

En 1927, C. Magarinos Torres décrivit une « nouvelle maladie héréditaire de l'homme », caractérisée par la présence dans les muscles, le tissu cellulaire sous-cutané et le système nerveux central d'un parasite intracellulaire très proche du Toxoplasma : l'auteur proposait le nom d'Encéphalitozoon Chagazi, pour désigner ce protozoaire. Il s'agissait d'un enfant né à terme présentant des contractures musculaires généralisées avec convulsions et qui succomba deux jours après sa naissance. L'examen histologique révéla des altérations intenses d'encéphalite, avec présence de nodules intéressant surtout le centre ovale de Vieussens, nodules contenant l'Encéphalitozoon Chagazi à des stades évolutifs divers.

Reprenant l'année suivante ces deux observations, Levaditi, Schoen, Sanchis-Bayarri et Lépine (1928) affirmeront, à la

lumière de leurs travaux en cours sur l'encéphalomyélite toxoplasmique expérimentale du lapin : « ... Nous sommes donc en présence de deux observations humaines concernant des enfants atteints de lésions inflammatoires chroniques de l'encéphale, des yeux, des muscles et du tissu cellulaire sous-cutané, déterminées par des parasites appartenant fort probablement au groupe des protozoaires. L'infection serait transmissible héréditairement par voie placentaire... L'intérêt de ces observations réside dans l'analogie entre les altérations décrites par Janku et surtout par Torres et celles que nous trouvons dans l'encéphale de nos lapins infectés avec le Toxoplasma, altérations dues à des parasites dont la nature ne sera déterminée que lorsqu'on aura réalisé la transmission de la maladie humaine aux animaux de laboratoire. » — En même temps, Levaditi, Schoen et Sanchis-Bayarri étudièrent pour la première fois l'infection toxoplasmique expérimentale de l'œil du lapin, en utilisant une souche de Toxoplasma; leur description histo-pathologique s'appuie en grande partie sur l'avis de Mawas qui, en qualité d'ophtalmologiste, participa à ces recherches.

Pendant les dix années suivantes la toxoplasmose n'est mentionnée qu'à deux reprises en 1929 :

— Mooser, au Mexique, expérimentant avec le tabardillo (typhus exanthématique du Mexique), observe une série de cobayes atteints d'infection toxoplasmique spontanée et latente.

— Cornelia de Lange, d'Amsterdam, décrit comme hydrocéphalie congénitale un cas dont le diagnostic ne sera redressé rétrospectivement que douze ans plus tard par Wolf, Cowen et Paige (1941).

En effet, le Toxoplasme ne sera reconnu comme pathogène pour l'homme que trente ans après la découverte des auteurs de l'Institut Pasteur de Tunis :

En 1937, Sabin et Olitsky, en Amérique du Nord, découvrent chez un cobaye une souche hautement pathogène de Toxoplasme et constatent que : ce parasite est pathogène pour cobaye, souris, lapin, macacus rhésus, poule et poulet; il ne se reproduit que dans les cellules vivantes. L'infection toxoplas-

mique peut être réalisée par voie intracutanée, intracérébrale, intraveineuse, intranasale et orale; elle donne naissance uniquement, chez le singe, à des anticorps neutralisants.

La grande expérience de Sabin en matière de toxoplasmose animale lui a permis de suggérer à Wolf et Cowen que le parasite qu'ils avaient découvert en 1937 chez un enfant atteint d'encéphalomyélite granulomateuse était vraisemblablement un Toxoplasma et non un Encéphalitozoon Hominis.

En 1939, Wolf, Cowen et Paige réussissent à isoler chez un enfant mort à l'âge de 31 jours d'une encéphalomyélite congénitale avec choriorétinite maculaire, une souche de Toxoplasma très virulente pour l'animal. Des études biologiques et immunologiques comparatives prouvent alors l'identité du Toxoplasma d'origine humaine et de le souche isolée d'un cobaye par Sabin.

C'est en effet à Wolf, Cowen et Paige que l'on doit les premiers et les plus importants travaux d'ensemble sur la toxoplasmose du jeune enfant : ces auteurs donnèrent, entre 1938 et 1939, une étude complète des cas qu'ils avaient observés, y joignant ceux très certainement identiques, retrouvés par eux dans la littérature de Coulon (1925), Hertig (1934), Richter (1936), Vos (1936).

Depuis, alors que la littérature américaine ne nous était plus accessible, de nombreuses recherches furent faites aux Etats-Unis, élargissant le cadre primitivement limité de la toxoplasmose.

Sur notre continent, l'attention fut attirée sur la toxoplasmose par deux communications parues seulement en 1945 et 1946 :

— Lavier : la toxoplasmose (*Presse Médicale*, 3 mars 1945).

— E. Hartmann et S. Braun-Vallon (*Annales d'Oculistique*, 1946).

Cela explique que les premières observations européennes ne furent publiées qu'à partir de 1946 :

Le premier cas où la toxplasmose fut d'emblée diagnostiquée est celui de Bamatter, à Genève, présenté à la Société Suisse de Pédiatrie (1er et 2 juin 1946). Depuis, C. D. Binkhorst présenta, le 15 juin 1946, devant la Société Néerlandaise d'Ophtalmologie, « le premier cas européen de toxoplasmose

dans lequel on ait constaté des Toxoplasmes pendant la vie » (apparition de Toxoplasmes dans le tissu cérébral d'un animal de laboratoire inoculé avec le liquide céphalorachidien du malade).

Entre 1947 et 1948, des cas semblables furent décrits par Freudenberg et Bruckner, à Bâle, Glanzmann à Berne, Francheschetti à Genève, Binkhorst en Hollande..., tandis qu'en Amérique les observations devenaient toujours plus nombreuses. Les cliniciens américains étaient d'ailleurs très avantagés par le fait d'avoir à leur disposition, depuis 1941, un test de neutralisation des anticorps toxoplasmiques, mis au point par Warren et Sabin : faute des souches toxoplasmiques nécessaires, le diagnostic des observations européennes était basé soit sur un aspect clinique pathognomonique (auquel cas un doute persistait toujours), soit sur la mise en évidence du parasite *intra vitam* par inoculation de liquide céphalorachidien du malade à l'animal, ou *post mortem*, par recherche des parasites dans les lésions en foyers des divers organes.

C'est ainsi qu'en France, le diagnostic du premier cas de toxoplasmose autochtone, publié en 1948 par P. Pesme à la Société Française d'Ophtalmologie, repose uniquement sur des arguments cliniques.

Deux cas furent ensuite publiés par Lelong, Rossier, Le Tan Vinh, Boulard, Desmonts et Ribierre, dans lesquels le diagnostic fut confirmé, pour l'un grâce à la positivité de la réaction de neutralisation, pour l'autre du fait de la constatation nécropsique de la présence de Toxoplasma dans les tissus nerveux. Dans une quatrième observation publiée par Lelong, Renard, Joseph et Desmonts, le diagnostic fut affirmé devant un tableau clinique caractéristique et un test de neutralisation positif chez la mère, mais qui fut négatif chez l'enfant.

En 1949 enfin sont publiées trois observations françaises : l'une par Debre, Mozziconacci, Mende et Lavat, à la Société de Pédiatrie de Paris, l'autre, extrêmement complète (test de neutralisation positif, aspect ophtalmoscopique suivi depuis le début de la constitution des lésions jusqu'à la phase cicatricielle terminale et mise en évidence du parasite dans les coupes après inoculation), par Farnarier, à la Société Française

d'Ophtalmologie, la dernière étant celle présentée à la Société d'Oto-Neuro-Ophtalmologie de Toulouse (juillet 1949), par MM. Calmettes, Déodati, Deumié et Jammes, qui sert de base à notre travail.

De cet aperçu historique nous devons retenir la probabilité de la répartition mondiale de la toxoplasmose humaine; il semble que sa fréquence ne pourra être évaluée que grâce à un élargissement à venir de nos moyens d'investigation biologiques et cliniques.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE

Nous étudierons successivement le Toxoplasma de Nicolle et Manceaux au double point de vue morphologique et expérimental, puis les réactions humorales auxquelles donne lieu sa pénétration dans un organisme animal. Nous verrons en dernier lieu dans quelle mesure l'état actuel de nos connaissances sur la toxoplasmose humaine nous permet d'apprécier le génie épidémiologique et la répartition du parasite.

LE PARASITE

Morphologie : L'aspect et les dimensions du Toxoplasma de Nicolle et Manceaux varie avec la technique employée. Sur les frottis d'organes ou de sérosités, après étalement, dessiccation et coloration par la méthode Romanowsky, il se présente comme un organisme de 4 à 6 microns de long et de 2 à 3 microns de large, latéralement courbé en croissant avec deux extrémités inégalement aiguës; le noyau (2 à 3 microns), facilement colorable, est sphérique et dévié vers l'extrémité la moins aiguë, il est constitué par un réseau chromatique assez lâche dont le dessin varie; le protoplasme revêt une structure alvéolaire, on n'observe ni flagelle ni centrosome. Dans les coupes, la rétraction due à la fixation humide diminue considérablement les dimensions; le parasite apparaît alors en croissant, piriforme ou ovale; le hasard du plan de section, la coloration différente modifient aussi quelque peu l'aspect. A l'état frais, ce protozoaire est immobile et mesure dans les formes libres 5×4 microns. Les formes intracellulaires sont toujours un peu moins grosses : on peut alors en compter de

quelques unités à plusieurs dizaines; quand ils sont nombreux, les germes sont rassemblés en amas sphéroïdes pouvant mesurer jusqu'à 17 microns de diamètre avec, au pourtour, un aspect de paroi donnant ainsi à l'ensemble une allure kystique; mais il ne s'agit que de pseudokystes dont ce qui paraît former la membrane n'est en réalité que la couche extrême amincie du cytoplasme de la cellule parasitée et on peut observer le noyau dégénéré de celle-ci refoulé latéralement.

Les formes de multiplication sont extrêmement fréquentes; la division se fait par bipartition.

Il n'y a aucune différence entre le parasite de l'homme et celui que l'on connaissait déjà chez les animaux.

Cultures : Les premiers essais de cultures furent tentés à plusieurs reprises sans résultats par Nicolle et Manceaux avec le virus de Gondis infectés sur milieu de Novy-Mac Neal ordinaire ou simplifié (milieu N.N.N.).

L'impossibilité de cultiver le Toxoplasma sur les milieux artificiels les plus appropriés à la culture des protozoaires conduisit Levaditi, dès 1929, à utiliser la méthode des cultures cellulaires *in vitro* qui lui avait déjà permis la culture des virus poliomyélitique, rabique, vaccinal et herpétoencéphalitique. Il obtint des résultats intéressants en se servant soit de cerveau de pigeon contaminé de Toxoplasma, soit d'encéphales de poussins atteints de toxoplasmose, cultivés dans du plasma de poule avec ou sans addition de fragments d'embryons de poulets.

De ses expériences, Levaditi conclut : « Les Toxoplasma se multiplient au contact de tissus cultivés *in vitro* et conservent leur virulence à 37° au moins pendant neuf jours. On en décèle sur coupes, soit à la phase de tomontes libres, éparpillés dans le plasma au voisinage des fibroblastes, soit au stade schizogonique, inclus dans les mononucléaires. Alors que parfois le parasite est indécelable sur coupes, l'inoculation de la culture à des lapins par voie intracérébrale est suivie d'une encéphalomyélite toxoplasmique mortelle. Dans certaines expériences, les ensemencements de boîte à boîte nous ont fourni des résultats positifs. Ces données paraissent démontrer que la méthode des cultures cellulaires *in vitro* est appelée à faciliter la pullulation du Toxoplasma hors de l'organisme. »

Sabin et Olitzky, après avoir réalisé six subcultures sur broyats d'embryon de poulet, sans perte de virulence, aboutissent, en 1937, à la même conclusion : les cultures sont possibles (mais seulement en présence de tissus vivants). La vie intracellulaire est donc une nécessité absolue pour le parasite.

Nature du Toxoplasma : Quelle est la nature du Toxoplasma et quelles sont ses affinités ? Chatton et Blanc (1917) les rangeaient parmi les sporozoaires au voisinage des coccidies. En fait, ce rapprochement est hypothétique. Il n'est pas possible actuellement de classer ces parasites avec certitude; leur nature animale même n'est pas prouvée.

ETUDE EXPERIMENTALE

Le Toxoplasma est pathogène pour de nombreuses espèces animales qui peuvent être atteintes d'encéphalomyélite toxoplasmique soit spontanément, soit après inoculation expérimentale. Notre étude des propriétés pathogènes du Toxoplasma s'appuiera en majeure partie sur les résultats des expériences pratiquées par Levaditi, entre 1927 et 1929, récemment vérifiées par les travaux de Sabin, Olitzky et Ruchman.

a) *Propriétés du virus.* — On étudie l'influence de la glycérine et celle de la dilution :

Les encéphales contenant des Toxoplasma perdent leur virulence même après un bref séjour (48 h.) dans la glycérine à basse température.

Les inoculations intracérébrales ne sont suivies de succès que si la concentration de l'émulsion en Toxoplasma atteint un taux suffisamment élevé (1/10 par exemple). Si le virus, après avoir été dilué au 1/50, 1/100 ou 1/500 ne provoque aucun signe morbide, il n'en détermine pas moins des altérations névraxiques manifestes quoique dépourvues de parasites décelables directement ou par inoculation. Les animaux porteurs de telles lésions sont réfractaires à des inoculations transcraniennes mortelles pour les témoins. Ils acquièrent donc une immunité tissulaire solide.

b) *Réceptivité de diverses espèces animales.* — Il ressort des

tentatives d'inoculations expérimentales aux animaux de laboratoire que :

Le lapin est l'animal de choix : l'inoculation intracérébrale est presque constamment mortelle; les jeunes lapereaux paraissent aussi réceptifs que les adultes.

Le cobaye, comme le lapin, est susceptible de contracter l'encéphalomyélite toxoplasmique par inoculation intracérébrale.

La souris inoculée par voie cérébrale présente, suivant la virulence de la souche : soit une encéphalite aiguë mortelle en un temps variant entre 8 et 23 jours, ou bien survit avec des altérations névraxiques et en demeurant porteur de germes. — Inoculée par voie péritonéale, la mort est rare; l'animal fait une infection à évolution chronique : à la nécropsie on note une forte hypertrophie de la rate qui peut ou non contenir des kystes parasitaires. Le rat se comporte comme la souris inoculée par voie cérébrale avec une souche jeune : apparence de parfaite santé avec encéphale parasité.

Le macacus rhésus réagit seulement par une courbe fébrile et l'apparition de propriétés humorales antitoxoplasmiques.

Le poussin à peine éclos de l'œuf est très réceptif : l'inoculation intracérébrale entraîne la mort en 4 à 5 jours, après abattement et parésie généralisée.

Lorsqu'on inocule des Toxoplasma à des embryons de poulets âgés de 14 jours, l'éclosion s'opère normalement le 21e jour. Les poussins sortent de l'œuf infectés et succombent du 2e au 5e jour.

Le pigeon a une sensibilité des plus accusées : il présente une neuroinfection caractérisée par des troubles nerveux graves, une riche pullulation parasitaire à siège encéphalomédullaire, des altérations microscopiques intéressant surtout les méninges.

Chez les animaux inoculés, les lésions portent sur le cerveau toujours atteint, les poumons qui le sont à peu près toujours et parfois de façon considérable, puis le myocarde et les muscles striés, le foie et la rate; les reins sont rarement touchés. Tous ces organes présentent des granulomes disséminés avec présence de parasites. Le Toxoplasma humain détermine des lésions identiques à celles des toxoplamoses d'origine animale,

c) *Voies de pénétration.* — Les phénomènes morbides varient expérimentalement avec la voie d'inoculation utilisée.

Les centres nerveux se prêtent le mieux à la pénétration du virus dans l'organisme : quelles que soient la souche et l'espèce animale, l'inoculation intracérébrale déclenche presque constamment une encéphalomyélite plus ou moins rapidement mortelle. Les animaux qui y échappent se montrent pour la plupart réfractaires lors d'une inoculation d'épreuve pratiquée ultérieurement.

L'injection faite dans le nerf sciatique provoque une névrite inflammatoire intense, sans propagation du virus vers la moelle épinière; l'infection se généralise par d'autres voies. La neuroprobasie apparaît nettement lorsqu'on envisage des nerfs autres que le sciatique : nerf optique, nerfs de la base du crâne. — Il est probable que, dans le cas particulier du sciatique, l'intensité de l'inflammation locale réalise des conditions défavorables à la neuroprobasie du Toxoplasma, tout en permettant sa généralisation par des voies différentes de celles du nerf intéressé.

Quand on utilise la voie intraoculaire les réactions varient suivant que l'inoculation est faite dans la chambre antérieure ou dans la chambre postérieure. L'inoculation dans la chambre antérieure n'entraîne rien de particulier pendant les premiers jours, si ce n'est une exsudation blanchâtre dans la chambre antérieure. — Vers le sixième ou septième jour, on observe une exophtalmie intense avec conjonctivite et opacités de la cornée, tandis que se constitue une iridocyclite hypertensive avec trouble de l'humeur aqueuse, exsudats dans la chambre antérieure, occlusion pupillaire et hypertonie considérable. — Aux environs du trentième jour se situe la phase terminale de l'iridocyclite, et l'évolution se fait vers l'atrophie du globe après ulcération cornéenne.

L'examen histologique montre une cornée dont l'épithélium est partiellement desquamé, le tissu propre est partiellement nécrosé et infiltré par des polynucléaires caryolysés et de rares monocytes, la membrane de Descemet est partiellement détachée; la vascularisation est intense vers le limbe. La chambre antérieure est le siège d'une exsudation sérofibrineuse. — L'iris et les procès ciliaires sont fortement altérés par des phénomènes inflammatoires aigus avec exsudation

fibrinocellulaire, thromboses vasculaires et desquamation de l'épithélium de bordure; des parasites parfois nombreux sont inclus dans les macrophages périvasculaires.

Ces lésions et l'iridocyclite dont elles témoignent sont constantes après inoculation dans la chambre antérieure.

En outre, on a vu parfois l'infection se propager vers le fond de l'œil en provoquant une exsudation sérofibrineuse de la chambre postérieure contenant de rares monocytes parasités, ou le long de la face postérieure de la rétine en provoquant le décollement de la membrane.

L'inoculation dans la chambre postérieure de l'œil entraîne des altérations rétiniennes intenses; on note une abondante exsudation fibrinoleucocytaire contenant des macrophages parasités qui s'accolent à la surface de la rétine, s'infiltrent dans le tissu rétinien et arrivent au contact de la couche des grains. Il en est parmi eux certains qui éclatent, d'où une libération de Toxoplasma qui s'insinuent au loin dans la rétine. Certains neurones rétiniens se contaminent, auquel cas ils apparaissent farcis de parasites enkystés. Dans certains cas, à l'inoculation intraoculaire avec tous ces signes fait suite une altération cérébrale manifeste : s'agirait-il d'une propagation de l'infection oculaire vers l'encéphale, le long du nerf optique (neuroprobasie centripète) ? Les altérations constatées au niveau de la rétine et du nerf optique sembleraient l'indiquer; toutefois le fait que généralement, dans ce cas, d'autres organes tels que la rate sont parasités incite à faire quelques réserves à ce sujet, les altérations cérébrales pouvant aussi bien résulter d'une infection métastatique du névraxe.

Par contre, la neuroprobasie centrifuge paraît démontrée : en effet, chez trois lapins infectés par voie cérébrale et morts d'encéphalite toxoplasmique du 8e au 10e jour, Levaditi a constaté la propagation du processus infectieux du cerveau vers l'œil, le long du nerf optique. Les gaines périnerveuses étaient infiltrées par des monocytes et des polynucléaires, çà et là on constatait des Toxoplasma libres ou inclus dans les cellules fixes. Les lésions suivaient le trajet du nerf optique pour arriver au contact de la macula. Il est donc avéré que le processus infectieux toxoplasmique peut se propager de l'encéphale vers le fond de l'œil, en suivant les gaines du nerf optique.

L'inoculation intradermique détermine des nodules inflammatoires locaux, lesquels sont parasités tout au début, mais finissent par se stériliser du 2e au 7e jour : le virus quitte le point d'inoculation pour contaminer le reste de l'organisme, y compris le névraxe. La voie qu'il suit n'est pas celle des nerfs correspondants au territoire cutané, siège de l'infection primitive.

Par la voie sous-cutanée, on obtient inconstamment, chez le lapin, des nodules et une infection généralisée se traduisant par une hypertrophie splénique parfois considérable.

La voie veineuse crée une toxoplasmose chronique et latente.

L'inoculation intratesticulaire se prête mal à la pénétration et à la pullulation du Toxoplasme dans l'organisme : elle n'est pas suivie d'orchite.

En résumé, la voie la plus favorable à la pénétration et à la pullulation du virus toxoplasmique dans l'organisme des animaux réceptifs est celle des centres nerveux. Les nerfs périphériques tolèrent la multiplication locale du Toxoplasma, mais ne constituent pas une voie d'accès vers la moelle épinière. L'œil représente un milieu de pullulation éminemment favorable. Quant aux autres voies d'accès, elles n'offrent rien de particulier, sinon que les résultats positifs sont loin d'être aussi constants que ceux enregistrés à la suite des inoculations virulentes intracérébrales.

d) *Etude anatomoclinique en rapport avec l'évolution de l'encéphalomyélite toxoplasmique chez les animaux de laboratoire.* — La toxoplasmose animale expérimentale peut, suivant les individus, évoluer sous deux formes, aiguë ou chronique.

Dans la forme aiguë, l'inoculation est mortelle en six à douze jours, avec une symptomatologie d'encéphalomyélite. La durée de survie est fonction de la quantité et de la virulence du germe inoculé. Cette virulence s'accentue d'ailleurs au fur et à mesure des passages.

La neuroinfection toxoplasmique animale est une parasitose intracellulaire intéressant tout particulièrement la neuroglie, les épithéliums épendymaires et les cellules adventitielles vasculaires du système nerveux central, des plexus choroïdes et de certains nerfs craniens. A partir du point d'inoculation

intrahémisphérique l'infection gagne d'abord les cellules épendymaires du ventricule latéral correspondant; les plexus choroïdes sont fortement lésés : il s'agit en l'espèce d'une inflammation diffuse des plexus à laquelle participent les monocytes. Les vaisseaux sont véritablement obstrués; çà et là, on rencontre des foyers de nécrose riches en polynucléaires caryolysés. L'ensemble des plexus est parsemé de Toxoplasma libres ou inclus dans le cytoplasme des macrophages. Le processus inflammatoire oblitérant les vaisseaux et lésant les épithéliums, détermine des troubles de la sécrétion du liquide céphalorachidien, d'où une dilatation plus ou moins considérable des ventricules latéraux indiquant une certaine tendance à l'hydrocéphalie.

Dans les formes chroniques atténuées, l'animal survit pendant très longtemps sans présenter de symptômes morbides. Si l'on sacrifie cet animal au bout de cent jours, deux cents jours ou même davantage après l'inoculation, on trouve que les lésions engendrées par la présence de parasites à l'acmé de la maladie se résorbent graduellement. Chez certains des animaux sacrifiés tardivement (au delà du 200e jour après l'inoculation), on assiste à l'établissement d'un certain équilibre entre l'activité des parasites et la tolérance des tissus; on constate alors la présence de lésions cérébrales à peine ébauchées et de très rares kystes parasitaires dépourvus de la réaction inflammatoire du tissu environnant. On peut même ne plus trouver de parasites. Dans le cerveau de quelques-uns de ces derniers cas, on peut cependant mettre en évidence des Toxoplasma par passage sur des animaux neufs. Enfin, on peut affirmer que la guérison de l'infection toxoplasmique est possible quoique exceptionnelle.

L'infection toxoplasmique expérimentale provoque dans le sang périphérique des animaux une réaction morphologique caractérisée par l'augmentation du pourcentage des cellules mégamononucléaires en général, des monocytes en particulier. L'intensité de cette mégamononucléose est en rapport direct avec l'intensité de la maladie; dans les formes aiguës elle peut atteindre et même dépasser la valeur de 50 % du nombre total des leucocytes; dans les formes chroniques elle oscille entre 10 et 25 % et cela pendant très longtemps (au delà de 200 jours après l'inoculation).

Comment interpréter cette mégamononucléose ? Nous savons qu'elle caractérise les intoxications, au même titre que la polynucléose traduit l'infection microbienne aiguë et l'éosinophilie l'infection helminthique. S'agit-il, dans l'infection toxoplasmique, d'une intoxication, en d'autres termes, le Toxoplasma sécrète-t-il une toxine semblable à celle sécrétée par les sarcosporidies ? Cependant, le syndrome mégamononucléaire de la toxoplasmose diffère légèrement de celui qui caractérise les intoxications par le nombre réduit des cellules pathologiques (c. primordiales, c. de Turck, c. de Rieder); quoi qu'il en soit, il semble que soit possible un rapprochement entre les propriétés toxigènes des sarcosporidies et la réaction sanguine engendrée par la toxoplasmose, réaction semblable à celle provoquée par des toxines.

REACTIONS HUMORALES. — IMMUNITE

L'infection toxoplasmique peut créer l'état réfractaire. Celui-ci apparaît soit à la suite de l'inoculation du virus dans le névraxe, soit après introduction du même virus dans la chambre antérieure de l'œil, dans le derme ou encore dans la circulation sanguine. En général, lorsque l'animal survit après avoir reçu dans l'encéphale une dose d'émulsion virulente mortelle pour d'autres animaux neufs, il acquiert une résistance telle qu'il supporte sans nul trouble apparent plusieurs injections consécutives pratiquées de la même manière.

a) *Les conditions dans lesquelles apparaît l'état réfractaire varient avec le mode d'inoculation.* — Par la voie transcranienne, l'expérience montre que certains individus d'une espèce animale réceptive supportent parfaitement une inoculation virulente sous dure-mérienne et se montrent par la suite réfractaires à l'égard d'une, deux, voire même trois infections d'épreuve. S'agit-il en l'occurence d'animaux spontanément résistants ou bien de sujets offrant une certaine immunité naturelle, capable de s'accentuer par la suite et de se transformer en un état réfractaire absolu ? — Le fait que chez tous les animaux réfractaires, quel que soit le moment pris en considération, l'examen histologique révèle la présence de lésions névraxiques caractéristiques, mais non parasitées, incite à

considérer l'état réfractaire comme mi-inné, mi-acquis et complété ultérieurement.

Par la voie intraoculaire, dans certaines conditions, des animaux ayant présenté, après l'injection, des lésions ophtalmiques d'intensité variable, deviennent réfractaires à l'égard d'une inoculation virulente transcranienne. Le fait que de tels animaux réagissent localement lors de la première infection montre bien qu'il ne s'agit pas de sujets entièrement réfractaires d'emblée, mais d'animaux ayant acquis puis intensifié leur immunité. Il en résulte que le même mécanisme devra être invoqué dans la genèse de l'immunité après introduction du virus dans le système nerveux central.

Les injections intradermiques et intraveineuses engendrent également parfois l'immunité névraxique.

On doit retenir de ces faits que l'immunité n'intéresse pas exclusivement le système tissulaire qui se trouve le premier aux prises avec le virus antigène; tous les autres tissus participent à cet état réfractaire, lequel revêt les caractères d'une « pan-immunité ».

Les animaux peuvent donc acquérir l'immunité, quel que soit le système tissulaire qui reçoit le premier le choc immunisant de l'antigène. Cette constatation a permis d'effectuer, entre souches d'origines diverses, la classique épreuve d'immunité croisée. Wolf, Cowen et Paige ont ainsi constaté que l'animal immunisé contre le Toxoplasma du cobaye l'est également contre celui de l'homme et réciproquement. Guimaraes (1943) a vu, de même, que la toxoplasmose spontanée du pigeon le protégeait contre le virus humain. Il y a donc identité immunologique entre les parasites quelle qu'en soit la provenance.

b) *Quel est donc le mécanisme de cette immunité ?* — L'expérience montre deux faits. D'une part, les Toxoplasma introduits dans l'encéphale de lapins résistants y sont détruits dès la deuxième heure : ni l'examen sur frottis ou sur coupes, ni l'inoculation du cerveau à d'autres animaux neufs ne permettent de les y déceler.

D'autre part, chez les animaux neufs, le proceseus comporte deux phases :

— Une phase d'attente jusqu'à la 46e heure : les Toxoplasma essayent de s'adapter à l'encéphale sans cependant réus-

sir à y pulluler au point d'être décelables microscopiquement. Le changement brusque de milieu réalise vraisemblablement, au début, des conditions défavorables à la bipartition des tomontes.

— Au delà de la 46e heure, les difficultés d'adaptation s'effacent : les germes pullulent lentement d'abord, abondamment ensuite. Leur multiplication provoque déjà les altérations caractéristiques de l'encéphalomyélite toxoplasmique.

Les Toxoplasma introduits dans le névraxe des lapins vaccinés y subissent donc une destruction rapide et totale et cela dès la deuxième heure. L'état réfractaire acquis confère aux tissus nerveux un pouvoir antiparasitaire appréciable in vivo.

En est-il de même in vitro ? Parmi tous les animaux soumis à l'expérience, le macacus rhésus, après inoculation, présente seulement un épisode fébrile de quelques jours et guérit spontanément; par la suite, son sérum manifeste des propriétés nouvelles : le sérum mis en présence du parasite ne montre aucune action *in vitro :* il n'y a ni agglutination, ni lyse, ni disparition de l'infectiosité; cependant, si l'on inocule dans la peau d'un lapin le mélange matériel infectieux + sérum, tout se borne à une lésion cutanée. Ces anticorps sont présents chez le singe longtemps encore après la guérison; ils sont assez labiles non seulement à la chaleur (30 min. à 56°), mais même à la température ordinaire et pour les conserver, il faut garder le serum en neige carbonique. Le sérum de lapin, souris, chat et chien infectés ne présente pas ces corps protecteurs; fait important, le sang de l'homme se comporte comme celui du singe et nous verrons qu'il y a là un moyen de diagnostic rétrospectif. Les résultats complètement négatifs des essais de neutralisation du virus toxoplasmique in vitro avec le sérum ou la substance nerveuse d'animaux immunisés montrent que les propriétés parasiticides sont éminemment vitales et indépendantes de l'action germicide des humeurs, voire même des tissus eux-mêmes considérés *extra vitam.* Il est donc probable que dans la toxoplasmose comme dans les infections herpétiques ou neurovaccinales, l'immunité est éminemment de nature cellulaire. Chaque système tissulaire se défend pour son compte par des moyens qui lui appartiennent en propre. L'organe devient apte à entreprendre la lutte antiparasitaire et à vaincre, pour la raison qu'à un moment

donné il s'est trouvé aux prises avec le virus antigène et que ce virus y a provoqué des altérations appelées à subsister aussi longtemps que durera l'immunité. Un état de mobilisation cellulaire latente constitue l'arme défensive dont le névraxe se sert chaque fois qu'il se trouve en présence du virus contre lequel il est solidement immunisé.

FREQUENCE. — REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Aux Etats-Unis, la répartition de l'infection toxoplasmique semble déjà être très large et, depuis que l'attention a été attirée sur elle, les cas reconnus se sont multipliés; les enquêtes sérologiques de Sabin et de ses collaborateurs ont révélé une fréquence insoupçonnée. Au Brésil, l'affection a été signalée à plusieurs reprises; le cas de Janku, survenu à Prague, montre qu'elle existe aussi en Europe, ce que sont venues confirmer, dans ces dernières années, les publications néerlandaises, suisses et françaises : comme la toxoplasmose animale, la toxoplasmose humaine a donc probablement une distribution mondiale.

EPIDEMIOLOGIE

On ignore encore comment se fait la propagation des épizooties de toxoplasmose que l'on observe souvent dans les élevages de lapins, de cobayes ou dans les parcs zoologiques. Sabin et Olitzky n'ont pas observé de contagion entre animaux simplement placés dans la même cage; ils ont noté cependant l'infection de souris neuves qui avaient fortuitement dévoré des souris parasitées; la porte d'entrée digestive est donc possible; ils ont pu également infecter la souris par dépôt, sans aucun traumatisme de matériel infectieux sur la muqueuse buccale ou nasale; mais la voie de sortie du virus chez les animax infectés est encore inconnue.

On ne sait donc comment l'infection toxoplasmique est transmise de l'animal à l'homme. Cependant, on a pu incriminer le contact direct des animaux ou indirect par la nourriture. Vraisemblablement, de petits animaux domestiques, spontanément parasités, transmettent la toxoplasmose à l'homme par l'intermédiaire de puces ou de tiques.

CHAPITRE III

ANATOMIE -- PATHOLOGIE

Qu'elle se localise au système nerveux central et à la rétine comme chez le nourrisson, ou qu'elle revête une forme plus généralisée comme chez l'adulte, l'infection toxoplasmique se manifeste typiquement par la formation de petits granulomes disséminés, d'une centaine de microns de diamètre.

Chez le nourrisson, pratiquement, seuls le système nerveux central et la rétine sont atteints, cependant de petits foyers inflammatoires épars ont pu être, en outre, rencontrés dans le myocarde et les muscles striés par Magarinos Torres, dans le myocarde seulement par Hertig.

Chez l'adulte, les lésions sont, par contre, avant tout viscérales. C'est dans le poumon surtout, dans le foie, la rate, parfois aussi le myocarde, qu'on rencontre les foyers inflammatoires avec présence de parasites intracellulaires analogues, localisation à part, aux foyers cérébraux et médullaires.

LESIONS OCULAIRES

Jusqu'ici les études anatomopathologiques sur cette maladie connue depuis peu de temps seulement, sont encore rares. En ce qui concerne plus particulièrement les lésions choriorétiniennes, nous ne connaissons que les observations de Janku (1923), Wolf et Cowen (1937), Wolf, Cowen et Paige (1939 et 1942), Heath et Zuelzer (1945), Gasser et Schwartz (1947), Bamatter (1947), Dekking (1949).

Macroscopiquement la toxoplasmose congénitale peut réaliser de façon isolée ou diversement associés : des troubles dans la morphogénèse du globe oculaire à type surtout de

microphtalmie, presque contamment accompagnée de cataracte congénitale dans les formes intenses; un décollement rétinien congénital, falciforme ou total; surtout des altérations choriorétiniennes très souvent localisées à la région maculaire, maintes fois intitulées « colobomes », sans aucune justification.

Microscopiquement, les lésions les plus caractéristiques consistent essentiellement en des foyers de choriorétinite avec congestion, œdème, légère infiltration lymphoplasmocytaire, dégénérescence et disparition des cellules nerveuses (foyers de nécrose hémorragique) et présence de parasites intracellulaires. La rétine est plus touchée que la choroïde : au niveau des foyers rétiniens, l'architecture normale est bouleversée avec infiltration périvasculaire importante de lymphocytes, de cellules épithélioïdes et parfois même d'éosinophiles. Dans les coupes colorées par l'hématoxyline ferrique-éosine ou par le May-Grunwald-Giemsa, on retrouve le Toxoplasma au sein de ces petites granulations rétiniennes, soit libre, soit intracellulaire. Il peut être isolé ou en amas, prenant alors l'apparence de pseudokystes. On peut même voir quelques parasites à la périphérie des lésions, en pleine rétine saine.

Dans la choroïde, la couche capillaire est congestionnée avec infiltration cellulaire et œdème au contact des foyers rétiniens.

On peut enfin observer une prolifération pseudotumorale implantée dans la rétine et saillant dans le vitré : dans ce cas, en un point précis du fond de l'œil, toutes les couches rétiniennes ainsi que leurs membranes limitantes sont entièrement détruites par la nécrose et remplacées par un tissu de granulation formé de petites lumières vasculaires à endothélium hyperplasique, de fibroblastes, d'histiocytes, de pigmentophores, de petites cellules à noyau rond, de rares polynucléaires, de beaucoup de plasmocytes et de grands macrophages à noyau clair contenant vraisemblablement des gouttelettes lipoïdiques.

Vers le corps vitré, les mailles de ce tissu de granulation deviennent de plus en plus lâches et fines et, par endroits, il existe de réelles excroissances fibrillaires qui s'avancent à travers une mince couche d'exsudat dans le vitré même. L'aspect ophtalmoscopique de telles ramifications fibrillaires, même

membraneuses, peut rendre difficile le diagnostic différentiel avec le gliome, les tumeurs rétiniennes du groupe des phakomatoses, ou encore avec une fibroplasie rétrolenticulaire.

LESIONS CEREBRALES

Macroscopiquement on note des lésions superficielles de leptoméningite avec des plages correspondantes d'atrophie corticale sous forme de foyers circonscrits brun-rougeâtres ou jaunâtres de nécrose caséeuse. — A la coupe, les cavités ventriculaires distendues ressemblent à de grandes cavernes aux parois granulaires et grumeleuses. En pleine substance grise et blanche, on rencontre, indépendantes du système ventriculaire, des cavités de taille variable.

Microscopiquement, on observe de la surface vers la profondeur : une leptoméningite épaisse et profonde non purulente avec macrophagie du pigment ferrique et stase veineuse considérable; une encéphalomyélite largement disséminée, plus marquée dans le cerveau que dans la moelle, l'infiltrat étant surtout lymphoplasmocytaire. Dans les zones nécrosées, il y a destruction totale des neurones et des éléments névrogliques avec prolifération vasculaire et éléments macrophagiques en bordure. Les principales zones de nécrose partent des cavités ventriculaires, d'une épendymite granulomateuse nécrosante. Le caractère hémorragique des nécroses est dû à l'atteinte du système veineux : périphlébite, nécrose fibrinoïde de la paroi, thrombophlébites et hémorragies périveineuses.

Dans le cas où la survie a été assez longue, on peut, en outre, observer des dépôts amorphes de nature calcaire dans les zones nécrotiques et même dans les zones simplement inflammatoires. Mais ce qu'il y a de plus caractéristique est la présence de granulomes miliaires disséminés, mesurant 90 à 130 microns de diamètre et situés au voisinage des capillaires; ils sont formés par des cellules épithélioïdes paraissant provenir des parois vasculaires, auxquelles s'ajoutent des lymphocytes, plasmocytes, monocytes et de rares éosinophiles. La grande majorité des granulomes présente des parasites, pour la plupart intracellulaires, contenus dans les cellules épithélioïdes, rarement dans les neurones.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE

Les manifestations oculaires de la toxoplasmose comportent : d'une part, des troubles de la morphogénèse, et d'autre part, des phénomènes infectieux évoluant soit au niveau du segment antérieur, soit au niveau du segment postérieur.

Il est compréhensible que la toxoplasmose congénitale, exactement comme d'autres affections intra-utérines, qui ont une influence sur l'œil déjà formé, puisse arrêter la croissance de l'œil. La microphtalmie est, de ce fait, un signe de la maladie. Wolf, Cowen et Paige la considèrent même comme l'anomalie la plus fréquente. Il semble cependant que, parmi les nombreux cas de microphtalmie rapportés, il faille distinguer des cas congénitaux proprement dits, un certain nombre dans lesquels il s'agirait plutôt de phtisie du globe (Bruckner).

D'autres phénomènes, que l'on doit peut-être attribuer à une gêne de développement et qui ne sont également pas spécifiques de la toxoplasmose sont : la persistance de la membrane pupillaire, des altérations du cristallin (cataracte congénitale, lenticône...), un degré plus prononcé d'astigmatisme. Les auteurs américains considèrent comme des phénomènes secondaires le strabisme, le nystagmus et l'atrophie papillaire (Henderson).

Le segment antérieur est souvent normal (Binkhorst, Franceschetti et Bamatter), quoique l'on puisse trouver tous les intermédiaires entre une immobilité pupillaire isolée avec absence ou inégalité de dilatation par les mydriatiques, traduisant la présence de synéchies postérieures dues à une iritis torpide (Lelong, Rossier, Alison, S. de Vries), et une iri-

docyclite exsudative accompagnée ou non de variations tensionnelles : trouble de l'humeur aqueuse, rubéosis irien (Byron et Gifford), blocage de la chambre antérieure par adhérence de la racine de l'iris, anneau de fibrine mêlée de pigments sur la cristalloïde antérieure (Bruckner), nombreux précipités de descemétite (Strong). L'aboutissant normal de ces phénomènes inflammatoires étant la phtisie du globe, il est probable qu'un certain nombre de cas décrits sous le terme de microphtalmie congénitale n'étaient, en réalité, que le stade évolutif terminal d'une inflammation oculaire intra-utérine.

Signalons qu'au cours de recherches sur le trachome, à la clinique ophtalmologique de Téhéran, Ansari et Minou auraient rencontré dans les frottis de la conjonctive d'une fillette atteinte de conjonctivite granulomateuse, au niveau des paupières supérieures, des éléments parasitaires et des Toxoplasmes.

Dans le segment postérieur, le corps vitré présente des troubles à type opacités diffuses (Lelong, Renard, Joseph et Desmonts) ou corps flottants (Bruckner), en rapport avec l'évolution d'une choriorétinite sous-jacente; cependant, certains auteurs ont pu constater la possibilité d'une transparence vitréenne normale, malgré la présence de signes inflammatoires évolutifs intenses au niveau du pôle postérieur (S. de Vries, Franceschetti, Bamatter).

La rétine, surtout chez le nouveau-né, peut être décollée :

— partiellement, réalisant un décollement rétinien falciforme congénital, que l'on doit cependant — malgré l'identité d'aspect ophtalmoscopique — savoir distinguer du « vrai décollement falciforme rétinien » d'origine inconnue : dans le cas du « faux décollement falciforme », l'examen histologique montre, en effet, que le pli n'est pas une rétine dédoublée suspendue au-dessus d'un vaisseau hyaloïdien persistant (Ida Mann, Weve), mais que l'élevure observée à l'ophtalmoscope a été, au commencement, un vrai pli simplement formé par la traction exercée sur la rétine entre, d'une part, le disque optique et, d'autre part, un foyer inflammatoire situé dans la rétine périphérique (Dekking);

— totalement; sans doute par un développement plus important du pli congénital et souvent décrit comme pseudogliome (Peters et Pollock, Magnus, Poulsen).

Mais le signe essentiel de l'infection toxoplasmique oculaire demeure la *choriorétinite :* d'après Bamatter, l'aspect ophtalmoscopique de la lésion choriorétinienne peut être considéré comme pathognomonique; il s'agit de lésions bilatérales en foyers : au début, il n'existe qu'une zone d'œdème rétinien assez bien délimitée, par la suite des lésions de choriorétinite se dessinent sur ce fond d'œdème : dans les lésions jeunes et encore actives, on voit une zone de prolifération gliale sous forme d'un bourrelet arrondi, légèrement saillant, de couleur pâle, occupant la périphérie ou parfois le centre d'un placard (Farnarier, Hartmann et S. Braun-Vallon). La choriorétinite peut, dans certains cas, être suivie d'une telle exsudation et de telles proliférations dans le vitré que se développe ce que l'on désigne sous le nom de « pseudo-gliomatose » (Binkhorst). Plus tard, cet aspect ne se retrouve pas, les lésions ne sont plus saillantes, mais taillées à l'emporte-pièce dans la choriorétine : on voit, en effet, se constituer d'énormes placards blanchâtres irrégulièrement parsemés et bordés de pigment. La sclérotique y est pratiquement à nu, striée çà et là de vaisseaux choroïdiens. Il existe assez souvent de fins dépôts pigmentaires sur la rétine saine entourant les placards de choriorétinite. — L'importance des lésions rétiniennes explique la décoloration papillaire habituelle. Une fois cependant, Wolf, Koch, Cowen et Paige ont observé une atrophie optique du type post-œdémateux. — Les vaisseaux rétiniens ne sont pas touchés, mais les artères peuvent être étroites lorsqu'il existe une atrophie optique.

Ces foyers inflammatoires peuvent survenir en un point quelconque du champ rétinien; il existe parfois des zones d'inflammation juxtapapillaires et on a l'impression que, dans ce cas, l'infection s'est étendue du liquide céphalo-rachidien à la rétine (C. D. Binkhorst). — En règle générale, les lésions sont d'autant plus étendues qu'elles sont plus périphériques, mais l'aspect le plus typique et le plus constant est celui de la région maculaire : Wolf, Cowen et Paige avaient déjà constaté des altérations maculaires qu'ils attribuaient avant tout à des séquelles d'hémorragies. Depuis lors, on s'est rendu compte que la choriorétinite est un des principaux symptômes de l'affection toxoplasmique de l'homme, en particulier chez l'enfant. Localisés de préférence dans la région maculaire, ces

foyers choriorétiniens ressemblent de façon frappante, par leur aspect et leur topographie, à un « colobome », défaut que l'on attribuait primitivement à une irrégularité de développement. Les premiers, Deutschmann (1881), puis Van der Hoeve (1902), firent ressortir que ces défauts peuvent avoir souvent leur cause dans une inflammation prénatale.

On ignore la voie suivie par le protozoaire pour gagner les globes oculaires. Comme il existe des lésions concomitantes de l'encéphale, on peut envisager une propagation par les gaines méningées du nerf optique; nous avons d'ailleurs vu que, d'après les résultats de l'expérimentation, l'éventualité d'une neuroprobasie centrifuge conduisant les parasites de l'encéphale à la papille et à la région maculaire, le long du nerf optique, est indubitable. Il est cependant vraisemblable que le parasite emprunte également la voie sanguine. Dans cette hypothèse, comme dans la précédente, la fréquence de l'atteinte maculaire s'expliquerait — en accord avec la théorie d'Edinger — par la sensibilité aux inflammations et le grand degré de différenciation de cette partie du tissu oculaire.

Au point de vue fonctionnel, l'atteinte de l'acuité visuelle, habituellement impossible à évaluer en raison du jeune âge des malades, est en rapport direct avec l'importance des lésions ophtalmoscopiques. Le strabisme, que l'on observe parfois, témoigne vraisemblablement de la grandeur de cette atteinte.

A côté des manifestations oculaires que nous venons de décrire, se placent des symptômes importants, d'ordre neurologique, radiologique, biologique et général, dont la description complète le tableau clinique de la toxoplasmose.

Les signes neurologiques traduisent l'évolution d'une méningo-encéphalomyélite à Toxoplasma, d'autant plus évidente que le sujet atteint est plus jeune. Suivant l'intensité du syndrome on peut observer :

— Soit une encéphalite mortelle en quelques jours ou quelques semaines, qui est presqu'exclusivement le fait de nouveau-nés, emportés peu après la naissance (Janku, Lelong, Bruckner); on n'observe généralement, dans ces cas, que la phase terminale d'une encéphalomyélite fœtale, comme le prouve immédiatement l'élargissement de la tête du nouveau-né,

— Soit une encéphalomyélite plus lente (S. de Vries), avec troubles nerveux à type convulsif; spasmes, crises épileptiques; hydrocéphalie ou microcéphalie en rapport avec la perturbation de la circulation intraventriculaire ou par destruction du tissu cérébral (hydrocéphalie interne *ex vacuo*); apparition de foyers de calcification cérébrale radiovisibles. Tous ces symptômes apparaissent durant l'enfance.

— Soit enfin une encéphalite atypique causant des convulsions de groupes musculaires isolés ou des convulsions plus étendues, de la désorientation, une légère élévation thermique, une pleiocytose, mais sans signes d'irritation des méninges et sans lésions des nerfs craniens.

Certains auteurs ont rapporté des modifications du liquide céphalorachidien, mais il est encore difficile de relever, parmi les variations observées, celles qui pourraient fournir, par leur constance, un élément de diagnostic :

La tension est parfois légèrement augmentée (Bruckner), mais souvent normale (Lelong, Binkhorst, Franceschetti).

On a insisté sur la xanthochromie du liquide (Bruckner, Bamatter, Dekking), mais ce caractère peut manquer (Lelong, Pesme, Binkhorst).

Une importante réaction cellulaire semble être de règle, surtout constituée par des lymphocytes; l'albumine a été trouvée à un taux soit normal, soit élevé modérément, de sorte que l'on a fréquemment observé une dissociation albumino-cytologique.

Chlorures et glucose ne sont pas notablement modifiés.

Les réactions colloïdales indiquent la présence de lésions parenchymateuses.

Le Toxoplasma est généralement difficile à mettre en évidence, soit par examen direct, soit après culture, mais plus facilement révélé par inoculation à l'animal.

Le signe le plus fréquent parmi les manifestations radiologiques de la toxoplasmose infantile est la présence d'ombres de calcification intracérébrales (Dyke l'a observé dans 8 cas sur 9). Le dépôt de calcium n'est pas une condition *sine qua non*, mais un signe fréquent et important. Dans leur aspect typique et caractéristique, les ombres de calcium sont petites, multiples, d'une taille de 1 à 2 mm., irrégulièrement dispo-

sées, avec cependant une préférence pour les centres de la base et le thalamus.

Outre les ombres dues au calcium, on peut observer radiologiquement, soit une hydrocéphalie avec signes de haute pression intracranienne ou une hydrocéphalie interne sans augmentation de pression, soit la formation de bulles d'air dans le ventricule, après injection d'air (Binkhorst), soit des signes de microcéphalie ou de macrocéphalie. Enfin, Dyke et d'autres auteurs ont décrit un épaississement progressif des os du crâne : le premier degré en serait représenté par une densification anormale du rebord orbitaire supérieur (Farnarier).

La toxoplasmose peut enfin revêtir le masque d'une affection :

— pulmonaire : pneumonie atypique avec exanthème fébrile aigu;

— cardiaque : myocardite avec parfois épanchement péricardique.

— digestive : entéro-colite ulcéreuse (Bamatter);

— sanguine : hépatomégalie, splénomégalie, modifications de la formule sanguine.

L'intérêt des signes biologiques réside dans le fait que, outre l'appui fourni au diagnostic, ils ont permis d'élargir considérablement le cadre de la toxoplasmose humaine :

Le test de neutralisation des anticorps toxoplasmiques (Sabin) repose sur la constatation expérimentale suivante : le macacus rhésus inoculé avec une culture de Toxoplasma présente seulement un épisode fébrile et guérit en quelques jours spontanément. Par la suite, son sérum manifeste des propriétés nouvelles : si l'on inocule dans la peau d'un lapin le mélange matériel infectieux + sérum, tout se borne à une lésion cutanée, grâce à l'apparition d'anticorps protecteurs dans le sérum du singe.

Sabin et Ruchman, constatant que le sang de l'homme se comporte comme celui du singe, en firent un moyen de diagnostic rétrospectif :

Le matériel infectieux est réalisé par un broyat de cerveaux très infectés de souris, mis en suspension dans des quantités variables de liquide de Tyrode. Le mélange de 0 cc. 15 de ce matériel plus ou moins dilué avec 0 cc. 15 du sérum à

examiner est inoculé dans la peau d'un lapin : avec le matériel pur, la lésion cutanée est entièrement formée en sept à huit jours, puis il se fait une généralisation mortelle; la dilution au 1/100 peut encore, si le sérum n'a qu'un faible pouvoir, déterminer une lésion, mais la dilution au 1/1000 reste toujours sans effet, alors qu'en l'absence de sérum elle détermine toujours des lésions mortelles.

Dans la réaction de fixation du complément, mise au point par Warren et Sabin, l'antigène est établi avec une suspension de cerveau de lapin très infecté.

Chez le singe, la réaction apparaît positive de une à quatre semaines après l'inoculation, mais disparaît parfois dès le quatrième mois, alors que les anticorps persistent très longtemps.

Chez l'homme, les auteurs concluent du résultat de leurs expériences que la positivité de cette réaction paraît correspondre à la phase d'activité de la maladie : elle pourrait donc, à cette période, rendre des services pour le diagnostic rapide.

FORMES CLINIQUES

Les premières observations de toxoplasmose humaine ont été celles de nourrissons atteints d'encéphalomyélite, mais on s'est aperçu depuis qu'il existait d'autres formes cliniques. Le nombre des cas connus de cette maladie est trop minime pour que l'on puisse en donner une description définitive, mais dès à présent on a isolé trois types principaux :

La forme du nourrisson et du jeune enfant présente quatre signes majeurs :

— Elle apparaît dès le début de la vie : il s'agit d'enfants âgés de quelques jours à plusieurs mois, souvent nés avant terme, montrant généralement un degré plus ou moins avancé d'hydrocéphalie ou, au contraire, microcéphales, mais chez qui la syphilis héréditaire n'est pas en cause.

— Elle s'accompagne de signes oculaires (en particulier choriorétinite de façon pratiquement constante.

— Les signes radiologiquess sont également toujours présents.

— La méningoencéphalomyélite se traduit d'abord par un tremblement des extrémités, puis bientôt par des crises convulsives généralisées avec contractures en opisthotonos; des troubles de la parole ont été fréquemment rapportés, associés à un important déficit psychique (Dekking, Binkhorst, Appelbaum).

On observe souvent une fièvre plus ou moins élevée, mais qui peut manquer; dans certains cas même, il y a hypothermie.

Les réflexes tendineux sont généralement normaux avec parfois un signe de Babinski bilatéral, mais ce signe perd beaucoup de sa valeur si l'on considère l'âge des petits malades.

Les nerfs craniens sont atteints de façon extrêmement variable; l'enfant dont Bruckner rapporte l'observation présentait une déviation conjuguée des yeux variable vers le côté droit et vers le côté gauche; il y eut presque continuellement une parésie du nerf facial droit, une fois une parésie du nerf moteur oculaire externe gauche peu marquée, les réflexes oculomoteurs étaient quelquefois très nets, quelquefois absents, le réflexe photomoteur était parfois absent.

Du fait que l'affection se manifeste dès les premiers jours de la vie et que, dès cette époque, il existe souvent des calcifications cérébrales et des lésions oculaires, il faut admettre un début et une contamination intra-utérins.

Les mères des enfants observés avaient parfois des anticorps dans le sérum, mais aucun autre symptôme. On peut donc se demander si elles n'étaient pas atteintes d'une forme inapparente et n'avaient pas ainsi contaminé le fœtus.

La forme du grand enfant et de l'adolescent prend l'allure d'une encéphalite atypique avec fièvre, adénopathies, troubles de la démarche et crises convulsives, mais sans signes de méningite et d'atteinte des nerfs craniens (Binkhorst). Le liquide céphalorachidien montre une réaction cellulaire avec prédominance de monocytes. L'œil peut se trouver intéressé, mais l'aspect ophtalmoscopique des lésions n'a rien de caractéristique (Vail).

Dans la forme de l'adulte, le tableau est très différent et surtout remarquable par son polymorphisme : on peut distinguer divers aspects, suivant l'intensité du tableau clinique,

La toxoplasmose évolutive de l'adulte comporte une fièvre élevée avec des céphalées intenses et des parésies. On note une hépato-splénomégalie avec atteinte pulmonaire à forme bronchopneumonique avec hépatisation et œdème des bases. Les auteurs américains ont signalé la présence d'une myocardite avec parfois épanchement péricardique (Pinkerton Henderson).

Une éruption cutanée maculopapuleuse étendue sur tout le corps, respectant toutefois le cuir chevelu et les surfaces palmoplantaires, vient compléter ce syndrome qui évoque les infections par Rickettsia du type typhus ou fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

Une atteinte oculaire est possible, mais l'aspect ophtalmoscopique n'a rien de caractéristique (Vail).

D'après Weinman il existerait une forme chronique de la maladie chez l'adulte et probablement des formes inapparentes avec porteurs de germes : c'est ce que suggère d'abord l'infestation intra-utérine des nouveau-nés dont les mères n'ont présenté aucun trouble cliniquement décelable et aussi l'existence, chez un certain nombre d'individus en apparence sains, d'un pouvoir protecteur du sérum.

L'existence de toxoplasmoses chroniques et latentes est d'ailleurs connu de longue date chez les animaux.

CHAPITRE V

EVOLUTION - PRONOSTIC

La toxoplasmose humaine présente un caractère de gravité exceptionnelle qu'aucune thérapeutique n'est parvenue à atténuer jusqu'à ce jour.

Le pronostic de cette affection est donc, avant tout, basé sur l'aspect évolutif de chaque cas particulier; étant données les profondes différences symptomatiques existant entre les formes du nourrisson, de l'adolescent et de l'adulte, il est aisé de prévoir que l'évolution sera, de même, très inégale suivant l'âge auquel la maladie se déclare. Dans chacun de ces cas, nous étudierons le pronostic au double point de vue oculaire et général.

Chez le nourrisson, l'évolution est presque toujours fatale; les crises convulsives se multiplient, l'enfant dépérit progressivement et la mort survient en quelques jours ou quelques semaines, généralement avec une température élevée, plus rarement en hypothermie et avec des signes d'atteinte bulbaire.

Dans certains cas particuliers, on a pu observer une évolution plus discrète avec une survie assez longue : il s'agit alors d'enfants présentant des crises épileptiformes et chez qui l'hydrocéphalie peut persister et même progresser. De nouveaux foyers de calcification intracérébrale se forment et croissent en nombre et en taille. Toujours le développement somatique et psychique est retardé et il y a une profonde déficience mentale. Au point de vue oculaire, on note une diminution de vision, parfois du strabisme ou un nystagmus, en rapport avec des séquelles de choriorétinite. L'aspect

ophtalmoscopique aboutit assez rapidement à la constitution de foyers cicatriciels atrophiques, dépourvus de tout caractère évolutif.

Chez le grand enfant le pronostic est sévère, mais la guérison spontanée peut survenir ou du moins la maladie peut passer par une phase inactive — ou apparemment inactive. Le pronostic vital de ces petits malades est en rapport direct avec l'intensité de l'encéphalite et de ses séquelles.

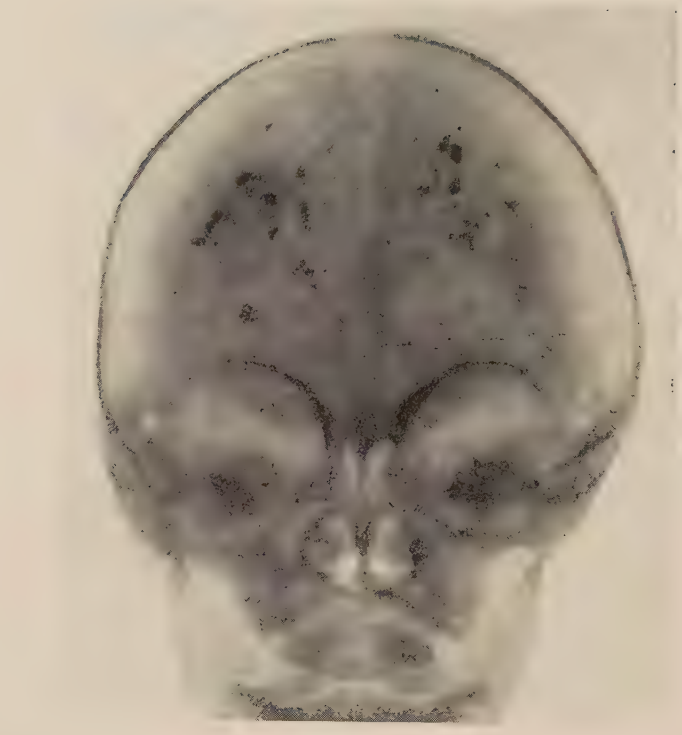
Au point de vue visuel, les lésions, très polymorphes, aboutissent à une guérison seulement apparente, car des récidives à échéance plus ou moins éloignée sont habituelles.

Chez l'adulte, la forme aiguë où les atteintes viscérales, et plus particulièrement celles du poumon, l'emportent de beaucoup sur celles du système nerveux central, est toujours mortelle.

Il semble, par contre, que la forme inapparente soit susceptible de guérison spontanée complète, comme le prouve le fait que certaines mères, après avoir mis au monde un enfant atteint de toxoplasmose congénitale, ont pu avoir, par la suite, des enfants parfaitement normaux et exempts de toute trace d'infection (S. de Vries).

Entre ces deux formes extrêmes, il semble que l'on puisse décrire chez l'adulte une forme chronique responsable de manifestations cliniques atypiques à rechutes, seulement rattachées à la toxoplasmose par la positivité des tests biologiques.

En résumé, nous constatons que le pronostic général est d'autant plus sévère que le sujet atteint est plus jeune. — Au point de vue oculaire, les lésions se révèlent, dans la grande majorité des cas, comme des processus spontanément curables, aboutissant à la constitution de cicatrices atrophiques, le pronostic est donc, avant tout, fonction de l'étendue et de la situation des foyers inflammatoires.



OBSERVATION I

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

Observation I

Chantal D..., 10 mois. Enfant née à terme de parents jeunes, en excellente santé. La mère, en particulier, n'a pas été malade pendant la grossesse et l'accouchement s'est fait normalement.

A noter le fait important que les grands-parents exploitent un chenil, où il existe en permanence 50 chiens. Pendant les premiers mois, l'enfant se développe bien, n'est jamais malade, en particulier n'a pas de convulsions.

A 9 mois cependant, les parents commencent à s'inquiéter : ils constatent, en effet, que l'enfant ne peut rester assise toute seule et qu'elle tend de plus en plus à dévier ses yeux en dedans.

Le médecin de famille conseille alors un traitement par les rayons ultra-violets et c'est à cette occasion que nous voyons l'enfant.

Au premier abord, la microcéphalie et le strabisme de cette enfant nous font songer à un mongolisme fruste ou à une oxycéphalie.

L'examen clinique, outre les déformations craniennes et le strabisme, montre un déficit psychomoteur important : l'enfant ne peut s'asseoir seule et si on la met dans cette position, elle bascule en arrière et tombe. Même soutenue, elle ne reste pas debout. Si on essaie de la faire marcher, aucun mouvement de marche automatique n'est esquissé; les jambes se croisent et les pieds n'avancent pas. De même, elle ne sait pas marcher « à quatre pattes », ce qui est pourtant habituel à cet âge.

Elle semble cependant avoir des mouvements coordonnés aux membres supérieurs : elle prend de petits objets pour s'amuser.

Elle connaît bien les membres de la famille, manifeste la joie ou la colère et serait assez craintive.

Au point de vue neurologique : réflectivité tendineuse normale.

Pas de troubles digestifs. L'enfant a 8 dents; elle pèse 9 kg. 250.

Pas de troubles du sommeil. Pas de troubles de la diurèse.

Le tableau clinique est donc celui d'un déficit psychomoteur prédominant au niveau des membres inférieurs.

L'examen radiologique du crâne ne montre aucune déformation imputable à l'oxycéphalie, mais décèle, par contre, de petites taches arrondies, de 1 à 2 mm. de diamètre, uniformément réparties de part et d'autre de la ligne sagittale sur le cliché de face. Sur les clichés de profil, elles sont plus irrégulièrement réparties et forment deux amas, l'un antérieur fronto-temporal, l'autre postérieur pariéto-occipital, reliés par quelques calcifications éparses moins nombreuses.

L'examen ophtalmologique montre : O.D.G. : strabisme convergent alternant. Segment antérieur, paupières et annexes normaux; sans malformation congénitale. Réflexes pupillaires normaux.

Examen ophtalmoscopique :

Œil droit : papille pâle, à bords nets, vaisseaux normaux. Dans le champ nasal du pôle postérieur on observe un large placard blanchâtre d'aspect colobomateux, à bords festonnés, très largement entouré de pigments noirs, de quatre diamètres papillaires. Les vaisseaux rétiniens passent en pont sur la lésion.

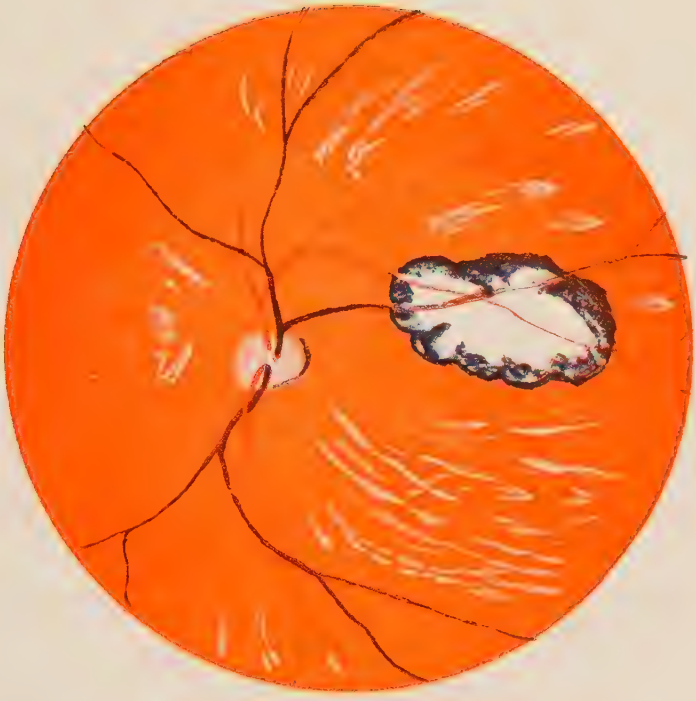
Œil gauche : papille pâle, à bords nets, vaisseaux normaux. Dans le champ nasal du pôle postérieur, à environ un diamètre papillaire du disque optique, on observe une petite lésion, de la dimension de un diamètre papillaire, blanchâtre, irrégulièrement bordée d'une mince ligne de pigment noir. Dans la région maculaire se trouve une vaste lésion choriorétinienne qui offre grossièrement une forme de trèfle et mesure environ 5 diamètres papillaires de large sur 5 diamètres papillaires de hauteur; elle est surmontée des vaisseaux rétiniens qui franchissent toute sa longueur sans déviation notable.

Cet ensemble symptomatique : microcéphalie, strabisme, choriorétinite atrophique, déficit psychomoteur et calcifications cérébrales est suffisamment caractéristique pour l'attribuer à une infection toxoplasmique.

Malheureusement la preuve bactériologique n'a pas été fournie, la ponction ventriculaire n'ayant pu être pratiquée : la famille s'est opposée à toute intervention, même à une ponction lombaire.

Le cobaye inoculé avec du sang de l'enfant n'a présenté aucune lésion. Deux autres cobayes inoculés également avec le broyat de cerveau du premier, restent en bonne santé.

Les réactions sérologiques de déviation du complément n'ont pu être pratiquées, faute de souche de Toxoplasma à Toulouse.



O.D.

(Observation I)

O.G.

(Observation I)

Notre observation est cependant caractéristique : de par l'existence de troubles nerveux (microcéphalie, déficit psychomoteur), à cause des lésions de choriorétinite atrophique congénitale dont nous avons rapporté fidèlement l'aspect sur nos deux gravures, et surtout du fait de la netteté des foyers intracraniens d'infiltration calcaire, bien visibles sur les clichés que nous avons reproduits dans le cours de ce travail.

Nous devons signaler enfin un prolongement de l'intérêt étiologique de cette observation : la jeune mère, que nous continuons à suivre, est en effet actuellement enceinte de quatre mois.

OBSERVATION II

(*Observation qui nous a été aimablement communiquée par* M. le Dr G. Farnarier.)

Val... Francine, 15 jours. Est examinée pour la première fois le 29 octobre 1948, pour un ptosis de la paupière supérieure gauche observé par la mère. L'enfant est née à terme pesant 3 kg. 300, sans aucun traumatisme obstétrical. Pendant la grossesse, en raison d'une syphilis familiale probable, la mère a reçu un traitement arsénobismuthique sérieux. Les parents habitent la campagne et sont entourés de nombreux animaux domestiques, mais personne dans l'entourage n'a présenté de syndrome infectieux rattachable à une toxoplasmose possible.

A l'examen (professeur Giraud) : enfant hypotrophique présentant au niveau des membres de petites secousses musculaires fréquentes sans convulsions véritables. Le crâne est gros (38 cm.), avec fontanelle large et tendue et disjonction des sutures. Il sera de 40 cm. quelques jours plus tard. L'examen neurologique ne montre rien de précis. Les réflexes des membres inférieurs sont vifs. La température est normale.

Pensant à une toxoplasmose possible, divers examens pour confirmation sont demandés :

Examen ophtalmoscopique : fonds d'yeux normaux.

Radiographie cranienne (Dr J. Ranque) : on note à côté d'une disjonction importante des sutures, des opacités de deux types : petites taches arrondies bien limitées, de tonalité peu élevée, se détachant à peine des ombres osseuses du crâne; et images mal limitées de tonalité un peu moindre que les précédentes, se situant dans la partie centrale du crâne et reproduisant la morphologie des deux ventricules latéraux.

Ponction ventriculaire : malgré l'aspect hydrocéphalique du crâne, la tension de la fontanelle et la disjonction des sutures, la ponction ne retire qu'une petite quantité de liquide trouble, xanthochromique, contenant 4 gr. d'albumine et 954 éléments par mmc. dont 80 % de polynucléaires altérés, sans aucun germe ni à l'examen direct ni à la culture.

10.000 u. de pénicilline sont injectées dans les ventricules.

Les jours suivants, la température présente de grandes oscillations irrégulières allant de 41° à 35° 8, ne correspondant à aucune infection surajoutée décelable; les oreilles en particulier ont été examinées à plusieurs reprises et les tympans ont toujours été normaux. L'examen pulmonaire clinique et radiologique n'a jamais permis de noter un signe pathologique. L'enfant reste subconvulsive avec de petits mouvements dans les membres, sans grande crise typique.

Inoculation : devant cette évolution fâcheuse et à cause des résultats de la première ponction ventriculaire, une seconde ponction pratiquée quelques jours après ne ramène que très peu (environ 8 cc.) de liquide trouble, xanthochromique, contenant 3 gr. 90 d'albumine et 880 éléments dont 60 % de polynucléaires, 30 % de monocytes et 10 % de lymphocytes. Pas de germes à l'examen direct et après ensemencement sur divers milieux (en particulier milieu au sang). Une ponction lombaire faite en même temps que la ponction ventriculaire donne un liquide limpide, xanthochromique, renfermant 3 gr. 8 d'albumine, 0 gr. 80 de glucose, 6 gr. 85 de chlorures, 2 éléments blancs et 4 hématies par mmc., pas de germe ni de parasite visible.

Le liquide ventriculaire est inoculé à deux cobayes par voie intracérébrale et à un troisième cobaye par voie péritonéale.

L'un des cobayes inoculé par voie cérébrale meurt en opisthotonos huit jours après. Viscères et cerveau ont une apparence normale. On pratique un passage sur deux cobayes, l'un par voie intracérébrale, l'autre par voie péritonéale à partir de broyats de rate et de cerveau.

Des frottis et des coupes sont pratiqués à partir de ces organes. Sur les frottis de cerveau, on constate d'assez nombreux parasites extracellulaires en forme de croissants, identifiés comme des Toxoplasmes par les professeurs Joyeux et Sautet. Les frottis de rate n'ont montré aucune modification cytologique et aucun parasite n'a pu être identifié. La souche isolée a subi ultérieurement trois passages successifs tuant le cobaye en sept jours et une souris en quatre jours, par voie cérébrale.

La réaction de neutralisation de Sabin a été positive avec le sérum du sang maternel et avec celui de l'enfant.

L'évolution ultérieure de cette affection a été la suivante : la température est restée très irrégulière avec de grandes oscillations et de courtes périodes d'apyrexie. Aucune thérapeutique n'a pu influencer l'évolution de cette fièvre anarchique.

L'état général est resté précaire. La courbe de poids n'accusait aucune progression et, le 4 décembre, l'enfant pesait encore 3 kg. Des troubles digestifs modérés et variables (vomissements, diarrhée muqueuse) se sont produits à diverses reprises. Le crâne a progressivement perdu son aspect hydrocéphale, les sutures sont restées disjointes, mais la fontanelle s'est déprimée et le périmètre cranien est revenu à 36 cm. Aussi n'a-t-il plus été fait de ponction ventriculaire. Les secousses dans les membres se sont répétées plusieurs fois sans grandes crises généralisées. L'examen des autres organes n'a rien montré de particulier. Le foie et la rate sont restés normaux.

— Le 15 novembre, l'état oculaire noté était le suivant : petits mouvements nystagmiques survenant par périodes dans la journée.

F.O.D., papille normale, vaste placard de choriorétinite nécrotique occupant un large secteur de la rétine inférotemporale; un autre placard est observé dans la zone nasale supérieure. Ces zones sont de teinte blanc-grisâtre, œdémateux et assez comparable comme aspect aux surfaces rétiniennes traitées par une diathermocoagulation trop poussée. Les vaisseaux étaient normaux d'aspect et ne montraient pas de signes apparents de périartérite et de périphlébite. En outre, l'œdème s'étendait presque jusqu'à la papille et revêtait une image de soulèvement de la rétine à ce niveau. Il existait une suffusion hémorragique dans la région inférotemporale.

F.O.G., papille normale. Placards de choriorétinite beaucoup plus nombreux et disséminés et de volume moindre qu'à droite. Certains avaient un aspect œdémateux et nécrotique, d'autres déjà plus avancés laissaient apparaître quelques points d'atrophie choroïdienne avec pigments.

— En quinze jours, on constatait une évolution rapide des lésions.

F.O.D.,apparition d'un œdème papillaire peu saillant, d'aspect névritique inflammatoire. Les zones choriorétiniennes nécrotiques évoluaient vers l'atrophie, l'œdème avait considérablement diminué; le saupoudrage des lésions par le pigment était net.

F.O.G., les modifications étaient encore plus accentuées et les divers placards d'atrophie montraient une régression de l'œdème vers l'atrophie à tous les stades.

L'état général déclinant rapidement, l'enfant fut amenée par sa famille le 17 décembre 1948.

Nous pûmes examiner une dernière fois ses fonds d'yeux le 27 décembre (quelques jours avant la mort survenue au début janvier 1949) et constater que l'atrophie des lésions rétiniennes était complète, avec constitution de vastes zones et de placards circonscrits de choriorétinite atrophique et fortement pigmentés aux deux yeux.

Il ne put être fait aucun prélèvement anatomique des globes oculaires ou de l'encéphale.

Cette observation doit être considérée comme typique de toxoplasmose congénitale. Les accidents survenus moins de quinze jours après la naissance et les clacifications intracérébrales déjà constituées à cette époque, rendent inconcevable une infection acquise postnatale.

Par ailleurs, il y a eu un décalage entre la formation des foyers cérébraux et des foyers rétiniens, ces derniers ne s'étant révélés qu'une quinzaine de jours après.

Au point de vue clinique, il faut retenir l'œdème cérébral entraînant l'hydrocéphalie et la ventriculite à liquide trouble et altéré, alors que le liquide spinal présentait une dissociation albuminocytologique importante. La bizarrerie de la courbe thermique est également assez curieuse.

Enfin, au point de vue ophtalmologique, la rapidité de l'évolution des lésions est extrêmement remarquable. En deux mois, nous avons vu, au cours des examens successifs, les lésions nécrotiques rétiniennes aboutir à l'atrophie complète.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

En raison de la diversité des aspects cliniques, le diagnostic de la toxoplasmose devra surtout être envisagé en fonction des circonstances éliologiques.

Chez un nourrisson atteint de troubles neurologiques importants, un examen oculaire révèle la présence de lésions ophtalmoscopiques choriorétiniennes ou des altérations morphologiques plus importantes, à type microphtalmie : plusieurs signes oculaires ont été décrits au cours de l'encéphalite (affections pupillaires, paralysies de la musculature extrinsèque, paralysies supranucléaires, névrite optique et rarement œdème papillaire), mais rarement la choriorétinite : nous avons déjà vu que l'atteinte choriorétinienne était un phénomène très courant dans l'encéphalite toxoplasmique; la question qui se pose est donc de savoir si la choriorétinite est caractéristique de cette encéphalite.

En fait, la constatation du syndrome oculaire que nous avons décrit, associé à des convulsions, survenant chez un nourrisson ou un jeune enfant, devra toujours faire penser à la toxoplasmose. Une radiographie montrant des calcifications cérébrales en confirmera le diagnostic.

Le tableau clinique est, en effet, assez caractéristique pour que les tests biologiques, réaction de neutralisation et réaction de fixation du complément, n'aient à jouer qu'un rôle d'appoint.

De même, chez un enfant plus grand qui, à côté d'une vision défectueuse a, soit un crâne volumineux et des dépôts calcaires intracérébraux radiovisibles, soit un retard ou des

troubles dans son système psychomoteur, nous devrons immédiatement penser à la toxoplasmose.

Chez l'adulte, le tableau clinique n'est pas suffisamment caractéristique pour permettre, à lui seul, d'établir le diagnostic et il sera nécessaire, dans tous les cas, de recourir soit aux tests biologiques, soit à l'inoculation aux animaux de laboratoire.

Il convient donc de souligner l'intérêt diagnostique de la constatation des lésions ophtalmologiques et radiologiques.

Peut-on baser le diagnostic de la toxoplasmose sur la constatation d'un aspect clinique déterminé ? En d'autres termes, quelle est la valeur de chaque symptôme pour l'établissement de ce diagnostic ?

Au point de vue ophtalmologique, le diagnostic qui se pose est celui d'une choriorétinite grave, disséminée, bilatérale, Si les lésions oculaires survenaient isolément, on pourrait parfois être embarrassé pour en reconnaître la nature, bien qu'il soit assez peu fréquent, en dehors de la toxoplasmose, de voir dès le plus jeune âge une choriorétinite aussi importante aux deux yeux. On pourrait ainsi penser à des lésions de syphilis héréditaire, à des placards de choriorétinite survenant au déclin de certaines maladies infectieuses générales (paludisme, variole, vaccine, rougeole, par exemple), ou même à des lésions tuberculeuses. Certains cas, où les lésions sont limitées au pôle postérieur et aux régions inférieures du fond de l'œil pourraient enfin évoquer l'idée d'un colobome : il semble que l'aspect colobomateux de la région maculaire, sur lequel insistent tous les auteurs, soit plutôt dû à la localisation qu'à la morphologie spéciale de la lésion. Si, par sa localisation, de préférence maculaire, le foyer toxoplasmique prend un aspect colobomateux, les foyers extra-maculaires permettent, en général, de distinguer ce pseudocolobome toxoplasmique du colobome vrai.

Qu'il s'agisse de choriorétinite congénitale ou de choriorétinite acquise, le diagnostic étiologique est tout aussi incertain : on invoquait seulement, jusqu'à ce jour, comme cause du colobome maculaire congénital la syphilis et, dans quelques rares cas, la tuberculose; nous savons maintenant que la toxoplasmose peut également causer un tel colobome.

A cause de l'association de troubles oculaires et neurologiques, l'aspect ophtalmoscopique devra être distingué de la maladie de Tay Sachs, dont les lésions oculaires sont assez différentes : région maculaire blanche centrée d'une tache rouge-cerise; il faudra également éliminer certains traumatismes obstétricaux qui peuvent déterminer, en même temps, des hémorragies sur la rétine et dans le névraxe.

Au point de vue neurologique, l'encéphalite toxoplasmique appartient au groupe des inflammations non purulentes et polygranulomateuses dont le diagnostic se pose avec les encéphalopathies chroniques infantiles (affections assez fréquentes chez les enfants jeunes et les nouveau-nés, mais dont le problème étiologique est d'autant plus difficile à résoudre que le début de l'infection est plus lointain) et avec les encéphalites aiguës secondaires aux maladies infectieuses ou d'origine indéterminée.

On n'a pas décrit, dans l'encéphalite toxoplasmique, des transformations spécifiques dans la composition du liquide céphalorachidien, mais il semble que le dépôt de sels de calcium dans les lésions focales, soit un aspect fréquent de cette forme d'encéphalite.

Au point de vue radiologique, Spielmeyer démontre que le dépôt de calcium dans le système nerveux central, n'est pas spécifique et qu'il peut survenir dans tous les processus dégénératifs, car un faible degré de métabolisme et une faible concentration d'acide carbonique ne peuvent maintenir le calcium en solution.

Cependant le calcium n'est pas souvent radiovisible dans le cerveau : physiologiquement il peut survenir plus tardivement dans les plexus choroïdes et dans l'épiphyse; pathologiquement, il peut exister soit après hémorragie intracranienne, par traumatisme obstétrical (hématomes intracérébraux calcifiés), soit au cours de processus tuberculeux qui provoquent quelquefois la formation de dépôts calcaires : Gorter décrivit, en 1930, un cas de calcification dans le cerveau d'origine tuberculeuse. Le calcium peut aussi être trouvé dans le tuberculome. Certaines tumeurs cérébrales s'accompagnent également de précipitations calciques radiovisibles : gliome, craniopharyngiomes, angiomes, ainsi que dans les affections pseudo-tumorales telles que la sclérose tubéreuse et le syndrome de

Sturge Weber. Enfin, Geyelin et Penfield décrivent une forme d'épilepsie familiale avec endartérite cérébrale calcifiante.

Quant aux signes biologiques, le test de neutralisation a été, jusqu'ici, recherché par les auteurs américains Sabin, Koch, Wolf, Cowen, Paige, Vail, Strong, Stephenson, Heidelman et d'autres, dans un nombre suffisamment élevé de cas de choriorétinites congénitales pour que l'on puisse juger sa valeur diagnostique :

Parmi les vingt-sept cas de choriorétinite congénitale examinés par Heidelman à Cincinnati, dix-sept fois (soit 63 %) le test de neutralisation était de très faiblement à fortement positif.

Par contre, ce même test pratiqué dans 97 cas d'uvéites antérieures ou postérieures n'était positif que chez 14 % des malades.

De 58 personnes normales, 10 % avaient un pouvoir antitoxique dans le sérum.

A part l'anticorps spécifique qui se développe avec une grande fréquence dans le sang, après une infection à Toxoplasma, il existe donc vraisemblablement aussi des anticorps non spécifiques chez certaines personnes exemptes de tout symptome de toxoplasmose ancienne, latente ou récente.

Le test de neutralisation, à lui seul, n'est donc pas décisif pour le diagnostic.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

Les premières tentatives thérapeutiques furent réalisées par Levaditi sur le plan expérimental; ses essais portèrent successivement sur le moranyl (205 Bayer, 309 Fourneau), la quinine, le stovarsol et les stovarsolates de quinine, la tryparsamide, le tartrate d'antimoine, l'émétine, le bismuth liposoluble (camphocarbonate de bismuth et αméthylβcarboxethyl-nonoate basique de bismuth) et le novarsénobenzol, avec des résultats entièrement négatifs.

Actuellement, la thérapeutique en est encore à la phase des recherches sur animaux : Warren et Sabin ont noté une certaine action protectrice in vitro de l'atébrine et aucune des divers sulfamides; mais in vivo c'est l'inverse qui s'est manifesté : sulfathiazol et sulfapyridine ont montré une action nette chez la souris et chez le lapin. Indépendamment des auteurs américains, Biocca et Pasqualin, en Italie, avaient noté l'influence du sulfathyazol dans la toxoplasmose du rat. Récemment, Weinmann et Berne ont étudié chez la souris l'action de la sulfapyridine : ils arrivent à guérir tous les animaux inoculés en instituant le traitement avant le cinquième jour, mais au delà les chances de guérison sont d'autant plus faibles que le retard est plus grand. Cette guérison n'est pas accompagnée de stérilisation et le cerveaux des animaux est encore virulent.

Ces résultats indiquent une utilisation possible du composé sulfamidé dans la maladie humaine; cependant les injections de sulfapyridine pratiquées chez de jeunes malades peuvent donner lieu à des accidents d'intolérance (Pesme et Delbès) de même que la thérapeutique par le choc, sous forme d'in-

jections intraveineuses de vaccin antityphoïdique, préconisée par Krause et Smith de Chicago.

Selon les auteurs américains, les dérivés de la quinine n'auraient qu'un effet médiocre, tandis que la pénicilline et l'iodure de potassium seraient inefficaces.

Dans notre observation II, la thérapeutique employée a comporté : au début, des injections intraventriculaires et intrarachidiennes de pénicilline et de soluseptoplix; cette méthode a été abandonnée après deux ponctions, car elle a paru choquante pour le malade. On a utilisé aussi les sulfamides par voie générale (adiazine 1 gr. par jour, 10 jours environ), puis la pénicilline par voie générale, 100.000 unités par jour pendant 10 jours environ. Des injections de sang maternel, 10 cc. à 6 reprises, enfin 13 injections intramusculaires de glucenthime, produit antimonié peu toxique, employé dans le traitement du kala-azar. Toute cette thérapeutique n'a paru influencer en aucune manière l'évolution de cette affection.

Tous les essais thérapeutiques pratiqués jusqu'à ce jour semblent donc avoir abouti à un échec; il est cependant curieux de constater que les recherches ont constamment été orientées dans le sens de la chimiothérapie : les travaux expérimentaux paraissent pourtant sous-entendre que la voie des vieilles méthodes sérothérapiques se montre encore riche de promesses.

CONCLUSIONS

Les manifestations oculaires de la toxoplasmose paraissent avoir actuellement un regain d'actualité, non pas, semble-t-il, que l'affection soit plus fréquente en pathologie humaine, mais parce que les précisions diagnostiques permettent d'isoler des cas qui, jadis, passaient inaperçus.

Ces manifestations oculaires se caractérisent essentiellement par des altérations morphologiques à type surtout de microphtalmie, et par une choriorétinite aboutissant à la constitution de placards atrophiques d'aspect colobomateux; beaucoup plus rarement la toxoplasmose oculaire réalise une segmentite antérieure, des troubles de la motricité extrinsèque ou intrinsèque, des troubles de la perméabilité optique des milieux oculaires.

Alors que, dans la forme acquise de l'adulte, les manifestations oculaires sont exceptionnelles, elles ont, dans les formes congénitales, une très grande valeur diagnostique : il s'agit, dans ce cas, de nourrissons souvent nés avant terme et dont les mères ont ou non présenté des signes morbides quelconques au cours de leur grossesse; ces petits malades présentent, dès les premiers jours de la naissance, outre les manifestations oculaires, des signes de méningoencéphalomyélite d'intensité variable et des signes radiologiques traduisant l'infiltration calcaire des nombreux foyers inflammatoires cérébraux.

Le diagnostic de certitude ne peut être porté que par le laboratoire qui montre la présence dans le liquide céphalorachidien du malade de parasites capables de déclencher, par inoculation, aux animaux de laboratoire, une toxoplasmose expérimentale typique, et par les méthodes biologiques qui indiquent l'apparition, dans le sérum du malade, d'anticorps spécifiques.

Mais la triade symptomatique : choriorétinite, signes de méningoencéphalomyélite et foyers intracérébraux d'infiltration calcaire radiovisibles, permet un diagnostic de quasi-certitude.

En présence de toute altération oculaire congénitale ou acquise du nouveau-né et en particulier d'une microphtalmie, d'une choriorétinite, d'une dégénérescence ou d'un colobome maculaire, une radiographie du crâne doit être systématiquement pratiquée. Lorsqu'elles sont typiques, ces manifestations oculaires et radiologiques suffisent à étayer un diagnostic que confirmeront les examens biologiques et de laboratoire.

Actuellement, le pronostic de la toxoplasmose humaine est essentiellement basé sur les caractères évolutifs de chaque cas particulier, en raison du peu d'efficacité de nos moyens thérapeutiques. Il semble que, de façon générale, le pronostic soit d'autant plus grave que le sujet atteint est plus jeune.

Le Président de la thèse :

CALMETTES.

Vu : le Doyen,

LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 21 juin 1949.

Le Recteur :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOT (K.-H.), CAMP (J.-D.). — **Extensive symétrical cérébral, calcification choriorétinitis in identical twins (toxoplasmosis).** Bull. Los Angeles Neurological, Soc., 1947, XII, pp. 38-48.

ANCONA. — Ned. tijdschr. geneesk., 1935, LXXIX, p. 135.

ANSARI et MINOU. — Soc. de Path. exotique, 1948 (Presse Médicale, 1948, p. 661).

APPELBAUM et ALFRED. — **Human toxoplasmosis.** West med. and surg., 1947, p. 323.

ARANTES. — Brazil Medico, 1914, XXVIII, p. 144.

BAMATTER (F.). — **Médecine et hygiène,** 1946.

— Soc. Suisse de Pédiatrie, Berne, 1946, VI, p. 1.

— Annales paediatrici, 1946, CLXVII, p. 347.

— Soc. Suisse d'Ophtalmologie, Berne, 1946, IX, pp. 21, 22.

— Acta Ophtalmologica, 1947, CXIV, p. 340.

— LXVII[e] Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences (Genève, 12-16, VII, 1948), XXIV[e] section. Sciences médicales : **L'état actuel de nos connaissances sur la Toxoplasmose** (Presse Médicale, 1948).

BAMATTER et FRANCESCHETTI (A.). — Soc. Suisse de Pédiatrie, Sion, 10-11, V, 1947.

BINKHORST (C.-R.). — Nederl. Ophth. ges., Groningen, 16, VI, 1946.

— Acta Ophtalmologica, 1947, CXIII, p. 239.

— Vergod. Nederl. ver. von Kindergeneesk, Leiden Mandschr. v. Kindergeneesk, 1947, n° 1.

— **Toxoplasmosis :** Ophtalmologica, 1948, II, pp. 65-77.

— **Toxoplasmosis :** Breestraat, 14, Leiden, 1948.

BIOCCA (E.) et PASQUALIN (R.). — Annali d'Igiène, 1942, LII, p. 12.

BROENDSTRUP. — Acta Ophtalmologica, 1944, XXII, p. 193.

BRUCKNER (R.). — Soc. Opht. de l'Est de la France, 16, III, 1947.

— Bull. Soc. Opht., Paris, 1947, p. 254.

BRUG (L.) et VOS (J.-J.-Th.). — Nederl. tijdschr. von geneesk., 1942, LXXXVI, p. 2956.

BYRON et GIFFORD. — **Toxoplasmosis :** Chicago Ophthalm. Soc., 17, X, 1946 (Am. J. Ophth., 1947, p. 1025).

CHATTON et BLANC. — Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, 1917, X, fasc. I et II.

CAFFEY (J.). — Paediatric X-Ray diagnosis : the year book publ., Chicago, 1945.

CALMETTES, DEODATI, DEUMIE, JAMMES. — Soc. d'O. N. O., Toulouse, juillet 1949.

DEBRE, MOZZICONACCI, MANDE et LAVAT. — **Sur la Toxoplasmose:** Soc. de Pédiatr. de Paris, 18, I, 1949.

DEKKING. — Ophtalmologica, CXVII, p. 1, 1949.

DUKE-ELDER. — Text book of ophth.; H. Kimpton, édit., London. — Traité d'Ophtalmologie, Masson, 1939.

DYKE, WOLF, COWEN, PAIGE, CAFFEY. — Am. J. Roentgenol., XLVII, 1942.

FISCHL. — Jahrb. f. Kinderheilk., XLIX, p. 58.

FRANCESCHETTI et BAMATTER. — **Importance des lésions oculaires pour le diagnostic de la Toxoplasmose chez l'homme.** Soc. Franç. d'Opht., 1947, p. 184.

FREUDENBERG (E.). — Schweiz. Med. Woch., 1947, LXXVII, p. 680.

GASSER (C.), SCHWARTZ (E.). — Helv. Paed. acta, 1947, II, p. 351.

GLANZMANN (E.). — Bull. Acad. Suisse de Méd., 1947, II, p. 345.

GORTER (E.). — Zschr. f. Tuberk., 1390, LV, p. 414.

GUIMARAES. — Acta medica, Rio de Janeiro, 1943, II, p. 127.

HARTMANN (E.) et BRAUN-VALLON (S.). — Ann. Oculistique, 1946, CV, p. 52.

HEATH (P.) et ZUELZER (W.W.). — Transact. Americ. Ophth. Soc., 1944, 142, p. 119.
— Arch. of Ophth., 1945, XXXIII, p. 184.

HEIDELMANN (J.-H.). — Arch. of Ophth., 1945, XXXIV, p. 28.

HENNING-MAGNUSSON (J.). — **Toxoplasmic encephalitis in a child infected in utero.** Acta Psychiatrica et Neurologica, supp., XLVI, 14 mars 1947.

HEPDING. — Zeitschr. f. Infectionskr., 1938-1939, LIV-LV, pp. 109-116.

HERTIG (A.-T.). — Amer. J. of Pathol., 1934, X, p. 413.

HOEVE (J.V.D.). — Nederl. tijdschr. v. geneesk., 1902, II, p. 9.

HOLM. — Acta ophtalmologica, 1924, I, p. 63.

JANKU. — Casopinu lekarew ceskyck., 1923, n° 39-43.

KOCH (F.L.P.), WOLF, COWEN, PAIGE. — Arch. of. Ophth., 1943, XCII, p. 1.

KRAUSE (A.), SMITH (L.-F.). — Am. J. Ophthalm., 1946, XXIX, p. 977.

LANGE (C.). — Nederl. tijdschr. von Geneesk., 1941, XI, p. 85.
— Zeitschr. Neurol., 1939, CXX, p. 465.

LAVIER (G.). — **La Toxoplasmose,** Presse Médicale, 1945, p. 107.

LELONG, RENARD, JOSEPH et DESMONTS. — Arch. Franç. de Pédiatrie, 1948, V, p. 449.

LELONG, ROSSIER, ALISON, LE TAN VINH, BOULARD et RIBIERRE. — Soc. de Pédiatrie, 1948, t. V, n° 2, p. 113.

LEVADITI (C.). — C. R. Soc. Biol., Paris, 1927, XCVII, p. 1692.
— C.R. Soc. Biol., Paris, 1928, XCVIII, p. 293 et p. 1414.

LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, LEPINE, SCHOEN. — Ann. Inst. Pasteur, 1929, XLIII, p. 673 et p. 1063.

MANN (I.). — Developmental abnormalities of the eye, Cambridge, 1937.

— British Journal Ophth., 1935, XIX, p. 641.

MAGNUS. — Graef's Arch., 1927, CXVIII, p. 359.

MANEN (V.). — Ophthalmologica, 1944, CVII, p. 121.

MOOSER (H.). — Journal of infect. dis., 1929, XLIV, p. 186.

MULLER (H.). — **Zur frage der encephalitis neo-natorum,** Thèse Bale, 1939.

NICOLAU (S.), KOPCIOWSKA (L.). — C.R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, p. 881.

NICOLAU (S.), RAVELO (A.). — Bull. Soc. Path. exotique, 1937, XXX, p. 855.

NICOLLE (C.) et MANCEAUX (L.). — C.R. Acad. des Sciences, 1908, CXLVII, p. 763.

— C.R. Acad. des Sciences, 1909, CXLVIII, p. 369.

— Arch. Inst. Pasteur, Tunis, 1909, II, p. 97.

PARKER, HEATH. — Arch. of Ophtalm., 1945.

PESME (P.) et DELBES. — **Un cas probable de Toxoplasmose oculaire,** Soc. Fr. d'Ophtalmologie, 1948, p. 132.

PFEIFFER (R.-L.). — Arch. of Ophth., 1945.

PINKERTON (H.), HENDERSON (R.-G.). — J. Am. Med. Ass., 1941, II, p. 807.

PINKERTON (H.) et WEINMAN. — Arch. Path., 1940, XXX, pp. 374-392.

POULSEN. — Acta Ophthalmologica, 1947, XXV, p. 447.

RICHTER. — Arch. Neurol. and Psych., 1936, XXXVI, p. 1075.

ROBINSON (P.). — Annales paediatrici, 1947, CLXVIII, p. 134.

SABIN (A.-B. — Advences in Pediatrics, v. I, pp. 1-26 (Interscience publishers, Inc. New-York), N. Y., 1942.

— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1939, XLI, p. 75.

— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1942, LI, pp. 6-10.

— Brennemans practice of pediatircs, v. 4, ch. 7, 1943, p. 43.

— Journ. Amer. Med. Ass., 1941, CXVI, p. 801.

SABIN et OLITSKY (P.K.). — Science, 1937, LXXXV, pp. 336-338.

SABIN et RUCHMAN (I.). — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1942, LI, p. 1.

SCHIEK et BRUCKNER. — Kurzes handb. der Opthalm. springer Verlag., Berlin.

SCHWARTZ (G.) et WENDEL (J.). — Arch. Neurol. and Psych., 1944, LII.

SPLENDORE (A.). — **Un nuovo protozoa parasita de conigli:** Rivista da Societa de Scientifica de Sao Paulo, 1908, v. 3, n° 10-12, p. 109.

— Bull. Soc. Path. exot., 1909, v. 2, p. 462.

STEINER, KAUMP. — J. Neuropath. and exp. neurol., 1944, III, p. 36.

STRONG (J.). — **Chorioretinitis due to Toxoplasmosis,** Colorado Ophth. Soc., 1947, XII, 20 (in Am. J. Ophth., 1171, oct. 1948, v. 31, n° 9).

SYVERTON, SLAVIN. — Journal Am. Med. Ass. 1946, CXXXI, p. 12.

TORRES (M.). — C. R. Soc. Biol., 1927, XCVII, pp. 1778, 1787, 1797.

VOS (J.-J.-Th.). — Nederl. tijdschr. geneesk., 1942, LXXXVII.

VAIL (D.). — Proc. Roy. Soc. Med., 1943, XXXVI, p. 629.

VAIL, STRONG, STEPHENSON (W.V.). — Am. J. of Ophth., 1943, XXVI, p. 133.

VERHAART. — Medish Tijdschrift, Batavia, 1946.

VERHAGE. — Nederl. Tijdschrift Geneesk., 1942, LXXXVII.

WARREN (J.) et SABIN (A.-B.). — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1942, LI, p 115.

WEINMAN. — J. Infect. dis., 1943, LXXIII, pp. 85-92.

WEINMAN (D.) et BERNE (H.). — Journal of the Am. Med. Ass., 1944, CXXV, p. 6.

WEVE. — Arch. augenh. k., 1935, CIX, p. 371.

WILBUR, RUCKER (C.). — Arch. of Ophthalm., 1946.

WOLHWILL. — Zeitschr. Med. Woch., 1897, XXII, pp. 307, 323, 335.

WOLF (A.), COWEN (D.). — Bull. of the Neurological Inst. New-York, 1937, VI, p. 306.

— Bull. of the Neurological Inst. New-York, 1938, VII, p. 266.

WOLF (A.), COWEN (D.), PAIGE (B.-H.). — Am. J. of Path., 1939, XV, pp. 657-694.

— Science, 1939, LXXIX, p. 226.

— Science, 1941, XCIII, pp. 548-549.

— Journ. Exp. Med. Ass., 1940, LXXI, p. 187.

— Journ. Exp. Med. Ass., 1944, CXXIV, p. 441.

— Am. Dis. Child., 1942, LXIII, p. 474.

— Arch. Neurol. and Psych., 1942, III, pp. 689-739.

Toulouse. — Imprimerie du Centre, 28, allée Jean-Jaurès